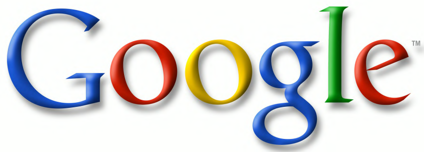


ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** Munich; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME XII

avec 23 figures intercalées dans le texte et 5 planches.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XII.

A. J. Minne : Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1.

Georg Joannovics : Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35.

Hermann Eppenstein : Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47.

Hugo Becker : Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p 63.

Martin Kochmann : Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99.

Carl Pototzky : Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 129.

Joseph Noé : Action des divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153.

Erich Harnack : Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185.

H. De Waele et E. Sugg : Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205.

Daniel Helman : Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271.

Edmond Lesné et Ch. Richet, fils : Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327.

C. Binz : Zum chemischen Nachweis des Digitalins, p. 337.

Paul Zepf : Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345.

Ch. Honoré : Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383.

L. Brieger und M. Krause : Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399.

Béla v. Fenyvessy : Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407.

Friedrich Bahrmann : Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefürterter Hühner (2 Fig.), p. 421.

Reid Hunt : Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447.

Reid Hunt : Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine

PAR

le Dr A. J. MINNE,
Assistant.

Nombre de travaux ont été entrepris pour élucider cette question, et cependant, toutes les particularités qui s'y rattachent, ne sont pas bien connues. La toxine diphtérique mérite, plus que toute autre, d'être étudiée jusque dans ses moindres détails : il s'agit du poison d'une maladie très meurtrière et bien fréquente.

La diphtérie est la seule maladie qui se traite efficacement par le sérum antitoxique. Pour l'obtenir il faut partir de la toxine. Pour bien comprendre l'action de ce précieux agent, il importe donc de connaître toutes les particularités qui se rattachent à cette toxine. D'autre part, mieux on connaîtra l'une des nombreuses toxines que les progrès de la bactériologie ont fait découvrir, plus on sera apte à étudier et à comprendre l'action physiologique des autres substances toxiques de nature microbienne.

Nos expériences ont été faites avec deux provisions de toxine diphtérique conservées aseptiquement sous toluol. Leur pouvoir toxique était identique, comme l'ont prouvé nos divers essais. Nous avons fait les dilutions extemporanément, au fur et à mesure des besoins, et avons fait toutes nos injections dans la veine marginale de l'oreille chez des lapins. Ces injections ont été faites sous le plus petit volume possible (un demi à

un centimètre cube), afin de n'avoir pas à nous occuper des troubles que détermine l'introduction dans l'organisme de grandes quantités de liquides.

Comme animal d'expérience, le lapin est celui qui se prête le mieux à ce genre de recherches, parce qu'il constitue un réactif très sensible à la toxine diphtérique. Prenant toujours la même espèce animale, nos expériences fournissaient d'ailleurs des résultats plus comparables entre eux. Comme la plupart des expérimentateurs qui se sont occupés de cette même question, se sont également adressés au lapin, nous pouvions plus aisément comparer entre eux les résultats obtenus.

Nous divisons notre travail en deux parties :

I. Action de la toxine diphtérique sur la température du corps.

II. Action de la toxine diphtérique sur la circulation sanguine.

Chacune de ces parties est subdivisée à son tour en plusieurs paragraphes dans lesquels nous passons en revue l'action produite par l'injection de doses toxiques simplement mortelles, l'action des doses plusieurs fois mortelles, puis, l'effet produit sur les phénomènes d'intoxication par certains agents modificateurs physiques et chimiques.

Après que KLEBS(1), en 1883 eût découvert le bacille diphtérique dans les fausses membranes, que LŒFFLER(2) l'eût isolé et en eût fait des cultures pures, ROUX et YERSIN(3) découvrirent chez ce microbe une particularité encore ignorée; ils mirent en lumière ces deux faits importants : le bacille de la diphtérie ne se généralise pas dans l'organisme des malades, il fabrique sur place, pour le répandre dans le corps, un poison d'une activité énorme et qui tue. Ce poison, c'est la toxine diphtérique.

ROUX et YERSIN l'isolèrent de leurs cultures et lui reconnurent les mêmes propriétés qu'au poison formé dans le corps. Ils démontrèrent que, non seulement la toxine préparée ainsi in vitro, était identique à celle rencontrée chez les sujets morts de diphtérie, mais encore que l'injection de la toxine reproduisait tous les stades de la maladie « diphtérie », depuis la paralysie jusqu'à la mort.

Il est donc permis de déclarer, jusqu'à preuve du contraire, qu'étudier la toxine dans ses effets sur l'organisme, c'est étudier la maladie.

---

(1) KLEBS : *Ueber Diphterie*. Verh. d. II. Congr. f. innere Medicin, Wiesbaden, 1883.

(2) LOEFFLER : *Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphterie*. Mittheil. a. d. kais. Gesundheitsamte, II, Berlin, 1885.

(3) ROUX et YERSIN : *Contribution à l'étude de la diphtérie*. Annales de l'Institut Pasteur, t. II, 1888, t. III, 1889 et t. IV, 1890.

Les particularités si importantes relatées dans les travaux de ROUX et YERSIN, BEHRING(1), en Allemagne les avait observées aussi; mais il eût, de plus, le grand mérite de découvrir l'antitoxine et de mettre en valeur ses propriétés thérapeutiques si remarquables.

Après des résultats aussi éclatants, il semblait qu'il ne fallait plus rien savoir de la toxine diphtérique... Erreur profonde, car pas plus que ses sœurs, elle n'avait livré le secret de sa nature intime. Pour la découvrir, les savants entreprirent l'étude des troubles fonctionnels et anatomiques produits par les toxines, par la toxine diphtérique en particulier. Et à côté des noms déjà cités de BEHRING, ROUX et YERSIN, il faut ranger ceux de CHARRIN et ROGER, qui étudièrent la toxine pyocyanique, ceux de ROUX, VAILLARD, VINCENT, TIZZONI, CATTANI, J. COURMONT et PÉHU qui firent des recherches sur la toxine tétanique, celui du professeur VAN ERMENGEM qui étudia un poison nouveau la botuline, etc. etc.

Enfin, la toxine diphtérique fut étudiée à des points de vue différents par ARLOING(2), LAULANIÉ(3), J. COURMONT(4), DOYON(5), PAVIOT(6), DECROLY(7), A. CHARRIN(8), H. CLAUDE(9), etc.

A part DECROLY qui s'attacha à étudier l'action des toxines et des antitoxines sur la nutrition générale, ces derniers auteurs se sont placés, pour leurs recherches, sur un terrain plus particulièrement intéressant pour nous : ils ont examinié les troubles que les toxines apportent à la température du corps et à la circulation.

La présente étude confirme plusieurs des résultats douteux de ces auteurs; les expériences nouvelles que nous avons réalisées sont le complément de leurs travaux.

---

(1) BEHRING : *Ueber die Diphterie-Immunität.* Deutsche med. Woch., 1890, nº 50, p. 1145; Zeitschr. f. Hygiene, 1893, p. 641, etc.

(2) ARLOING : *Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. V, fascicules V et VI, 1899.

(3) ARLOING et LAULANIÉ : *Introduction à l'étude des troubles de la température, des combustions respiratoires et de la thermogenèse, sous l'influence des toxines bactériennes.* Arch. de physiologie, nº 4, oct. 1895.

(4—5) J. COURMONT et DOYON : *De la marche de la température et de la non-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale.* Société de Biologie, fév. 1895.

(6) J. COURMONT, DOYON et PAVIOT : *Action de la toxine diphtérique sur le système nerveux de la grenouille maintenue à + 38º.* Soc. de biologie, mai, 1895.

(7) O. DECROLY : *Etude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives internationales de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. V et VI, 1898.

(8—9) A. CHARRIN et H. CLAUDE : *La botuline et la toxine diphtérique: quelques considérations.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. V et VI, 1898

PREMIÈRE PARTIE.

Action de la toxine diphtérique sur la température du corps.

Les travaux de ARLOING(1), LAULANIÉ(2), J. COURMONT, DOYON(3), PAVIOT(4), ENRIQUEZ et HALLION(5), KREHL et F. SOETBEER(6), etc., nous ont fait connaître bien des détails de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et ont tenté d'éclaircir le mécanisme de cette action.

Ces auteurs se sont servis, pour leurs recherches, tantôt de mensurations thermométriques simples, prises dans le rectum, tantôt de mesures calorimétriques, tantôt de ces deux procédés combinés. Il est évident, comme l'ont fait observer, entre autres, BOUCHARD et D'ARSONVAL, que pour apprécier la quantité de chaleur fabriquée par un sujet, à un moment donné, le thermomètre ne suffit pas et qu'il faut recourir au calorimètre quand on veut étudier les troubles de la thermogenèse. Mais, comme il ressort du mémoire même de MM. D'ARSONVAL et CHARRIN, cette méthode, même unie à la mensuration thermométrique, reste insuffisante pour résoudre le problème si complexe de la thermogenèse. ARLOING et LAULANIÉ, dans leur travail déjà cité, disent : « Il faut donc remonter plus loin, vers la source de la thermogenèse, et ajouter aux observations calorimétriques et thermométriques, l'étude simultanée des échanges respiratoires ». Et il faudrait y ajouter encore l'étude complète des autres produits de désassimilation.

De sorte que l'étude de la thermogenèse, nous eût amené à faire successivement chez des animaux intoxiqués par la toxine diphtérique,

1° la thermométrie,

2° la calorimétrie,

3° l'étude des échanges gazeux,

4° l'étude de tous les autres produits de désassimilation, et cela, pour ces deux derniers points, chez des animaux en équilibre nutritif.

Etude trop vaste, qui eût demandé plusieurs années d'expérimentation

---

(1) ARLOING : Mémoire cité, 1899.

(2) ARLOING et LAULANIÉ : Mémoire cité, 1895.

(3) J. COURMONT et DOYON : Mémoires cités, 1895.

(4) J. COURMONT, DOYON et PAVIOT : Mémoire cité, 1895.

(5) ENRIQUEZ et HALLION : *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Société de biologie, décembre 1894.

(6) KREHL et SOETBEER : *Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gewechsel poikilothermer Wirbelthiere unter dem Einflusse bacterieller Infectionen?* Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XL, 1898.

et dont nous nous sommes abstenu, pour n'envisager que celle de la température du corps. Et nous l'avons étudiée au cours des intoxications aiguës et suraiguës, soit isolément, soit en faisant marcher de pair l'étude des modifications circulatoires, afin de saisir les liens qui existent entre ces deux sortes de phénomènes.

Nous nous sommes servi pour nos mensurations d'un long thermomètre (30 centimètres environ), très sensible, à graduation espacée, que nous plaçions dans le rectum des animaux, aussi profondément que possible, mais toujours à un égal niveau, qui correspondait au trait 21 de la division.

Dans toutes nos expériences, nous avons administré à nos animaux des doses de poison capables de reproduire l'empoisonnement aigu ou suraigu (0,025 c.c. à 1 c.c.) et injections la quantité voulue de poison, ainsi que nous le disions déjà, sous le plus petit volume possible (1/2 à 1 c.c.) dans la veine marginale de l'oreille. L'intoxication évoluait ainsi dans l'espace de 16 à 18 heures, 24 à 36 heures, 50 à 60 heures parfois.

L'intoxication chronique ne s'accompagne que de modifications trop légères de la température pour qu'elles puissent faire ici l'objet de recherches; elles tombent d'ailleurs en dessous des limites des variations individuelles, c'est pourquoi nous l'avons négligée.

Notre plan conçu d'après les idées ci-dessus mentionnées, nous avons étudié les points suivants :

§ 1. Intoxication aiguë par doses mortelles.

§ 2. Intoxication aiguë par doses plusieurs fois mortelles.

§ 3. Action de la température ambiante sur la marche de la température.

§ 4. Influence de l'immobilisation de l'animal sur la marche de la température.

§ 5. Influence de l'asphyxie sur la température.

§ 1. Intoxication aiguë par dose mortelle.

Les phénomènes thermiques observés chez le lapin après l'administration de doses toxiques aiguës simplement mortelles, sont d'une constance typique.

Nous extrayons de nos notes les deux expériences suivantes faites simultanément.

Deux lapins reçoivent le même jour, à la même heure, 0,025 c.c., c'est-à-dire la dose toxique aiguë de toxine diphtérique, dans la veine auriculaire; les températures observées sont les suivantes :

Dates	Lapin X, 1715 gr.	Lapin XI, 1785 gr.
3 déc., 12 heures.	37°9	38°5
injection 12 h. 10′		
13 h.	37°9	38°5
14 h.	37°9	38°6
16 h.	38°1	38°8
18 h.	39°4	38°8
20 h.	39°5	38°9
22 h.	39°5	39°
4 déc., 8 h.	38°9	38°9
12 h.	38°5	38°8
14 h.	38°	36°2
16 h.	37°6	35°7
17 h.	37°	35°7
19 h. 30′	A ce moment, l'animal est fixé sur l'appareil de contention pour l'étude des variations circulatoires. (Voir plus loin, pour la marche de la température dans ces nouvelles conditions.)	33°3
20 h.		32°
20 h. 20′		31° mort de l'animal.

Ces expériences démontrent qu'on peut, au cours de l'intoxication diphtérique simplement aiguë, relever plusieurs phases.

a) *Phase latente proprement dite*, qui n'a pas toujours été aussi longue qu'elle est indiquée chez le lapin n° X, mais qui a cependant toujours duré pendant, au moins, une demie heure. Pendant la durée de cette phase, la température rectale ne subit aucune modification.

b) *Phase d'hyperthermie croissante*. Elle s'installe assez rapidement après le moment de l'injection (une demie heure à une heure en moyenne) et se caractérise par une augmentation régulière mais lente de la température centrale. En effet, elle n'atteint son maximum qu'en moyenne six heures après le début de l'injection et reste stationnaire jusque vers la quinzième heure environ. Arloing et Laulanié, dans leur mémoire cité, ont constaté que cette phase d'ascension s'accompagne d'augmentation du chimisme respiratoire et de la thermogenèse.

La plupart des auteurs qui ont étudié, dans ces derniers temps, les toxines en général, et la toxine dipthérique en particulier, ont porté leur attention sur les symptômes nerveux, moteurs, cardiaques et respiratoires, qui tous, n'apparaissent manifestement que plusieurs heures après l'administration d'une dose même plusieurs fois mortelle de toxine. De là cette longue période dite d'incubation qu'ils relèvent et que d'aucuns, Courmont en particulier, ont tenté d'expliquer en disant que les toxines

étaient des ferments qui par fermentation donnaient des poisons à action immédiate.

Cette longue période latente d'intoxication, pour les phénomènes précités, est exacte, nous revenons sur ce point plus loin. Mais il n'en est pas de même de l'intoxication qu'on peut appeler nutritive et des phénomènes qui sont en relation intime avec les fonctions de nutrition.

Il est évident que, du degré de dénutrition, dépendent la thermogenèse, par conséquent la température du corps, la déperdition de calorique, comme aussi les échanges gazeux et les éliminations urinaires.

Or, comme nous venons de le dire, la température du corps s'élève déjà en moyenne une heure après l'administration d'une dose simplement mortelle de la toxine. D'autre part, les expériences d'Arloing prouvent que cette hypothermie s'accompagne d'une perte plus grande en calorique, d'une augmentation des échanges gazeux et les analyses de Decroly établissent que cette intoxication provoque rapidement une élimination plus grande d'urée en même temps qu'une perte en poids.

En un mot, de ce faisceau de faits, il résulte clairement nous semble-t-il, que la toxine diphtérique est réellement un poison nutritif catabolique, comme l'a déjà dit Decroly; mais contrairement à ce que croyait cet auteur, la manifestation extérieure sensible de cette action catabolique, ne demande pas plusieurs heures, mais apparaît déjà parfois après une demie heure à deux heures.

Et nous verrons plus loin qu'en élevant les doses de toxine (administration de doses plusieurs fois mortelles), le symptôme d'intoxication représenté ici par l'hyperthermie, apparait encore plus rapidement. C'est ainsi qu'après une injection intraveineuse de 1 c.c. de toxine pure nous avons vu l'élévation de température se montrer déjà après 15 minutes.

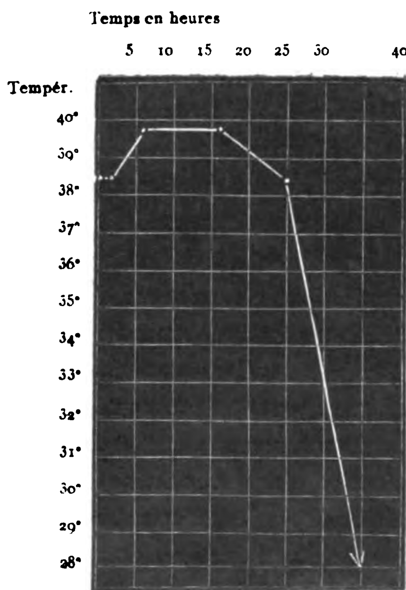
Par conséquent, l'hyperthermie dépendant évidemment de phénomènes de combustion plus énergiques, peut être provoquée presque avec la même rapidité que l'intoxication nerveuse par des poisons dits à action rapide. En d'autres mots, la distinction établie et admise encore entre les poisons dits chimiques et à action rapide, et les poisons bactériens ou microbiens, ou toxines, à période latente d'intoxication, doit être abandonnée. Les premiers provoquent rapidement des symptômes nerveux, des troubles de la motilité, etc., que l'œil perçoit directement; les derniers, au moins la toxine diphtérique, provoque, avec la même rapidité, entre autres, des troubles de la calorification, qui ne se voient pas, mais qui se constatent facilement à l'aide du thermomètre. Nous dirions même qu'à l'aide des toxines, nous pouvons élever plus rapidement la température, que nous ne

pouvons abaisser la température fébrile par les antithermiques les plus puissants, dont l'action hypothermisante demande au moins une à deux heures pour se manifester.

c) *Période d'hyperthermie décroissante*, qui débute après la quinzième heure environ, et se traduit par une chute lente et graduelle de la température. Quoique les combustions, pendant cette période de l'intoxication, soient tombées au dessous du taux normal (Arloing et Laulanié), les températures, disent ces auteurs, gardent leur caractère fébrile. Leurs tableaux renseignent, en effet, pendant toute la durée de cette phase, une déperdition de calorique, plus grande qu'à l'état normal.

d) *Phase d'hypothermie ou des températures subnormales*, pendant laquelle la température continue à descendre au-dessous de la normale. Au moment où la mort survient, elle peut tomber jusqu'à 31°, même 28°. Cette phase est liée à une dépression très accentuée du chimisme respiratoire. (Arloing et Laulanié).

On pourrait résumer la marche de la température dans l'intoxication diphtérique aiguë par le graphique schématique suivant :



§ 2. Intoxication aiguë par doses plusieurs fois mortelles.

Afin de mieux saisir l'influence de la toxine diphtérique sur la température, nous avons, dans ces expériences, injecté directement dans les vaisseaux 1 c.c. de toxine diphtérique, ce qui correspond à environ

45 fois la dose mortelle. Dans quelques expériences, nous avons injecté 2 et même 3 c.c. en une fois.

Comme d'autres observateurs l'ont déjà signalé, l'intoxication évolue alors plus rapidement. La mort survient en moyenne après 17 heures, pour une injection de 1 c.c.; pour des doses plus élevées, elle peut être encore plus précoce, mais la survie minima que nous ayons pu observer a été de 12 heures.

Il va de soi, vu la rapidité avec laquelle l'intoxication survient et devient mortelle, que les modifications thermiques apparaissent plus rapidement; nous le disons déjà plus haut.

La durée minima de la période latente a été de 15 minutes dans nos expériences; temps très court si l'on tient compte de la quantité de chaleur produite en plus qu'il faut pour élever sensiblement la température de la masse totale du corps. Car tout tend à démontrer que la hausse de température n'est pas due à une congestion abdominale.

L'ascension thermique une fois commencée, atteint plus rapidement son maximum, qui peut atteindre ici 41°, tandis que dans les intoxications simplement mortelles, nous ne l'avons pas vu dépasser 40°. Une fois son summum atteint (ce qui arrive après 5 à 6 heures en moyenne), la température s'y maintient à peine, elle descend presque aussitôt, et après une durée de chute plus ou moins longue, l'animal meurt, suivant la dose de poison qu'il a reçue, à 38°, 37°, 35°. La phase finale, d'hypothermie, peut donc, dans certains cas, faire défaut.

L'expérience nous montre donc que la dose toxique a une influence, non seulement sur la rapidité d'évolution de la maladie, mais encore sur le degré d'hyperthermie. En d'autres termes, quand, partant de la dose toxique aiguë simplement mortelle, on donne à des animaux des doses croissantes jusqu'à 1, 1 1/2 c.c., on voit, après quelque temps, le thermomètre monter plus haut pour cette dose forte de poison, que pour une dose moindre. Ce degré d'hyperthermie n'est toutefois pas proportionnel à la dose injectée. La température maxima observée était de 41° et les doses de 2, même 3 c.c., en injection intraveineuse, ne déterminaient pas de température plus élevée.

Pour confirmer l'exposé, nous reproduisons ici, en détails, le protocole d'une expérience.

Lapin n° 47, 1700 gr., reçoit le 10 juin 1900, à 11 h. 20' dans la veine auriculaire, 1 c.c. de toxine pure.

Dates et heures		Température	Dates et heures		Température
20 nov.	10 h.	38°5	20 nov.	16 h. 50'	39°
➞ injection	11 h. 20'	38°5		17 h. 20'	38°6
	11 h. 50'	39°		18 h.	38°2
	14 h.	39°7		19 h.	37°8
	14 h. 50'	40°2		20 h.	37°
	15 h.	40°8	21 nov.	-†-	L'animal est trouvé mort, en raideur cadavérique prononcée.
	15 h. 30'	40°			

En résumé, dans l'intoxication aiguë par doses plusieurs fois mortelles, la maladie artificielle évolue plus rapidement que dans l'intoxication par doses simplement mortelles, cela au détriment de la durée de chacune des phases thermiques signalées précédemment. La dernière de ces phases seule peut faire défaut quand on exagère les doses toxiques. Il y a une relation entre le degré de l'hyperthermie, et la quantité de poison administrée à l'animal, sans que toutefois il soit permis d'établir une proportion. Cette relation ne s'observe qu'entre certaines limites (0,03 c.c. à 1 c.c.) et plus au delà.

§ 3. Influence de la température ambiante.

Dans leur travail sur la marche de la température, J. Courmont et M. Doyon (1) disent : « La température du local habité par les animaux » injectés, ne paraît pas avoir d'influence sur l'apparition plus ou moins » rapide de l'hypothermie, mais elle a une grande importance, quant » à l'intensité de celle-ci, *une fois commencée.* »

Les expériences que nous avons faites confirment que le milieu ambiant agit dans ce sens, sans que cette influence soit bien notable.

Ainsi, par exemple :

Quatre lapins de poids à peu près égal (2300 à 2500 gr.), reçoivent à la même heure, dans la veine marginale de l'oreille, une égale dose de toxine diphtérique (0,04 c.c.); deux d'entre eux sont placés dans une étuve convenablement aérée et tenue à la température uniforme de 30°C., les deux autres sont tenus à une température moyenne de +3°C. Les phénomènes thermiques se résument dans le tableau suivant :

---

(1) J. Courmont et M. Doyon : Mém. cité. Arch. de physiologie, avril 1895, p. 258.

Milieux	Numéro d'ordre	Début net de la chute de l'hyperthermie	Début de la tempér. subnormale	Mort en heures après l'injection	Température rectale au moment de la mort
30° étuve	Lapin 26	22 h. 30′	32	38	33°
30° étuve	Lapin 27	23 h. 30′	31	36	32°
3° cour	Lapin 28	23 h.	27	35	30°
3° cour	Lapin 29	22 h. 30′	27	40	29°

On voit donc, que l'hyperthermie décroissante débute chez tous ces animaux en moyenne après 23 heures. A partir de ce moment la chute des températures devient plus rapide chez les animaux tenus au froid, les amenant à la phase hypothermique environ après 27 heures; chez les animaux tenus à l'étuve le début de cette phase est retardé (31 à 32 heures après l'injection).

Malgré cela, et contrairement à ce qu'on aurait pu croire, la température ambiante n'a aucun effet sur la rapidité de la mort, qui chez les uns comme chez les autres survient après 35 à 40 heures.

Cette soustraction plus grande de calorique par le milieu froid se comprend d'autant plus facilement que l'hyperthermie décroissante s'accompagne de phénomènes vasodilatateurs intenses et d'après Arloing et Laulanié, d'une chute des combustions organiques au dessous du taux normal.

En résumé, la température du milieu ambiant n'abrège pas la lutte fébrile contre le poison, mais une fois l'équilibre rompu, comme dans les maladies du cœur, la soustraction d'une quantité de chaleur par le milieu froid se fait sentir par une chute plus rapide et plus considérable de la température, sans que la rapidité et l'intensité de cette chute augmente l'effet léthal de la toxine sur des fonctions plus importantes.

Nous venons de démontrer que l'hyperthermie décroissante débute, chez les animaux soumis à ce genre d'expérience, après un temps sensiblement égal. Il nous faut toutefois signaler une particularité que nous avons observée régulièrement dans la marche de la température chez les animaux mis à l'étuve.

La phase d'hyperthermie décroissante débute en effet au moment voulu par la quantité de poison administré. Mais au lieu qu'à partir de ce moment, la chute de la température se continue uniformément, nous avons constaté que le thermomètre, qui indiquait une température voisine de la normale, oscillait passagèrement et remontait parfois de 0°9. Cette période oscillatoire, chez un animal qui avait reçu une dose de poison diphtérique légèrement inférieure à la dose toxique aiguë, a duré

pendant près de 30 heures et la mort n'est survenue qu'après 70 heures.

Voici, en détail, une de nos expériences.

Un lapin de 2170 gr. qui se trouve dans l'étuve depuis 5 heures sans que sa température rectale ait changé, reçoit le 26 décembre, à midi, 0,03 c.c. de toxine diphtérique. Aussitôt injecté, il est replacé dans l'étuve à 30°. La température a présenté la marche suivante :

26 déc.	10 heures.		38°5	
»	12	»	38°5	➞ injection.
»	18	»	39°8	
»	22	»	39°8	
27 déc.	7	»	38°3	
»	11	»	38°	
»	14	»	38°2	
»	15	»	38°5	
»	20	»	38°4	
»	21	»	38°5	
»	22	»	38°3	L'animal meurt dans la nuit.

Les expériences d'ARLOING et LAULANIÉ prouvent que la phase d'hyperthermie décroissante s'accompagne d'une diminution dans les combustions, conséquemment dans la thermogenèse. On comprend dès lors, qu'une température ambiante de 30°, contre laquelle l'organisme, même normal, doit lutter par vasodilatation, polypnée thermique etc. pour ne pas devenir hyperthermique, puisse conserver plus longtemps à l'organisme intoxiqué une température voisine de la normale, grâce peut-être au mécanisme régulateur de son centre thermique.

Tous les faits observés jusqu'à présent, montrent que les deux phases finales de l'intoxication diphtérique : hyperthermie décroissante et hypothermie, sont, aux points de vue de leur durée et de leur intensité, très sensibles aux variations de causes externes. Au contraire les phases du début sont constantes dans leur allure et ne subissent pas ces influences. Par conséquent, l'animal intoxiqué même par une dose 100 fois mortelle en injection intraveineuse présente encore la phase fébrile de l'hyperthermie. Il nous paraît dès lors très peu probable qu'elle fasse jamais défaut en cas d'infection diphtérique.

Il semblerait donc plus rationnel, au lieu de maintenir la division des phases thermiques assez complexe d'ARLOING, d'adopter celle, plus simple, de COURMONT. Nous diviserions à ce point de vue l'évolution de l'intoxication diphtérique en trois périodes.

1° *Période latente,* quelquefois très courte;

2° *Période d'hyperthermie croissante* qui commence 15 minutes à 2 heures après l'injection, et se caractérise par une ascension de la température centrale; elle se maintient à son maximum pendant un certain temps, (hyperthermie stationnaire) et s'accompagne de combustions plus grandes.

3° *Période de chute de la température,* qui survient 5 à 30 heures en moyenne après le moment de l'injection. La température surnormale s'abaisse et peut tomber en dessous de la normale en même temps que les combustions diminuent.

§ 4. Influence de l'immobilisation de l'animal.

Ce que nous venons de dire s'applique à des animaux intoxiqués, mais laissés à l'état de liberté. Comme l'étude de l'appareil circulatoire pendant l'intoxication, imposait la fixation de l'animal, nous avons préalablement examiné si l'immobilisation avait quelque influence sur l'évolution thermique, afin de pouvoir établir plus tard, plus sûrement, la connexité entre les modifications thermiques et les modifications circulatoires; surtout que certains faits portés à notre connaissance, nous ont démontré que cette précaution était loin d'être superflue.

Ainsi :

Trois lapins, de poids à peu près égal, sont immobilisés sur le dos; le thermomètre est placé dans le rectum et fixé à l'appendice caudal, de manière à pouvoir suivre les déplacements de l'animal et à rester à la même profondeur. La température normale étant prise, nous gardons l'un des animaux comme témoin, et injectons aux deux autres une dose aiguë de toxine diphtérique.

Voici la marche suivie par les températures dans ces conditions.

LAPIN TÉMOIN, 48		LAPIN INTOXIQUÉ, 49		LAPIN INTOXIQUÉ, 50	
Heures	Température	Heures	Température	Heures	Température
14 h. 30'	38°8	14 h. 35'	38°9	14 h. 40'	38°7
14 h. 55'	38°9	15 h. injection	39°	15 h. injection	38°8
15 h. 20'	37°7	15 h. 20'	38°7	15 h. 20'	38°7
15 h. 30'	37°9	15 h. 30'	38°5	15 h. 30'	38°6
15 h. 45'	37°1	15 h. 45'	38°3	15 h. 45'	38°4
15 h. 50'	37°	15 h. 50'	38°2	15 h. 50'	38°3
16 h.	36°8	16 h.	38°1	16 h.	38°2
16 h. 15'	36°7	16 h. 15'	38°15	16 h. 15'	38°1
16 h. 20'	36°65	16 h. 20'	38°2	16 h. 20'	38°2
16 h. 30'	36°7	16 h. 30'	38°1	16 h. 30'	38°2
16 h. 45'	36°6	16 h. 45'	38°15	16 h. 45'	38°15
17 h.	36°7	17 h.	38°1	17 h	38°15
17 h. 30'	36°75	17 h. 30'	38°2	17 h. 30'	38°15
18 h.	36°7	18 h.	38°1	18 h.	38°1
18 h. 30'	36°65	18 h. 10'	38°	18 h. 10'	38°
19 h.	36°7	18 h. 20'	37°9	18 h. 20'	37°95
		18 h. 30'	38°	18 h. 30'	38°
		18 h. 40'	38°	18 h. 40'	38°
		18 h. 50'	37°9	18 h. 50'	38°95
		19 h.	37°9	19 h.	37°9
		19 h. 30'	37°5	19 h. 30'	37°8
		19 h. 50'	37°3	A ce moment l'animal est détaché et mis en cage, la température rectale présente les variations suivantes :	
		20 h.	36°5	19 h. 50'	37°3
		L'animal est trouvé mort sur la planche, le lendemain matin.		20 h.	37°6
				21 h. 45'	39°4
				le lendemain	
				7 h. 45'	39°8
				11 h. 40'	37°8
				13 h.	35° mort de l'animal.

Comme on le voit chez le lapin témoin, par suite de l'immobilisation, la température d'abord légèrement surnormale (à la suite des efforts que fait l'animal pour se dégager des mains de l'opérateur et se détacher de l'appareil), tombe rapidement d'environ 2°C et oscille ensuite, pendant des heures, entre 36°6 et 36°8.

Par contre, chez les lapins intoxiqués, la température rectale, d'abord d'environ 39°, descend légèrement à 38°1, 38°2 autour de laquelle elle

oscille pendant plus de 4 heures, puis tombe en dessous de 38° et même au dessous de 37°, après 5 heures chez le lapin 49.

L'hyperthermie si caractéristique chez un animal en liberté, ne se manifeste donc pas par une température surnormale, mais se traduit par une chute beaucoup moins grande de la température.

Si l'animal intoxiqué reste immobile sur la planche, il succombe finalement dans un état d'hypothermie considérable : c'est ce qui explique la mort précoce de l'animal 49. Par contre, si l'on rend la liberté à l'animal intoxiqué, dont la température baissait de plus en plus, (lapin 50), celle-ci se relève après une demie heure, et après une heure environ, elle atteint la température fébrile de 39° à 40°. Puis, comme chez un animal qui n'a pas été fixé, survient la période de chute de la température, et finalement l'animal meurt, avec une température inférieure à la normale (35°).

Par conséquent la température mesurée dans le rectum d'un lapin fixé dont nous inscrivions les phénomènes circulatoires, doit être corrigée par l'influence hypothermisante de la fixation. Nous nous sommes guidé d'autre part sur la dose injectée, sur la durée de l'intoxication et sur la température rectale avant la fixation, pour la relation à établir entre les troubles thermiques et circulatoires.

§ 5. Influence de l'asphyxie.

Au cours de certaines de nos expériences sur la circulation, nous avons fréquemment provoqué une asphyxie passagère, de la manière que nous indiquerons plus loin, en même temps que nous notions la température rectale de ces animaux. Cela nous amène à dire ici quelques mots de cette influence, dont les éléments comparatifs sont fournis par le tableau suivant : il se rapporte à trois lapins immobilisés, dont un témoin non intoxiqué et un intoxiqué sont soumis à des expériences d'asphyxie passagère, le troisième intoxiqué est laissé comme tel :

LAPIN 39, 1880 gr., témoin			LAPIN 37, 1780 gr. intoxiqué depuis 20 heures			LAPIN 24, 1685 gr. intoxiqué depuis 23 heures		
Heures	Températ.	Observations	Heures	Températ.	Observations	Heures	Températ.	Observations
4 h.36'	38°7		10 h. 45'	38°2		10 h.	38°4	laissé au repos.
4 h.37'	38°7		11 h. 10'	37°1		10 h. 45'	35°6	»
4 h.38'	38°7	asphyxie.	11 h. 20'	36°7		11 h.	34°9	»
4 h.39'	38°7		11 h. 25'	36°4		11 h. 15'	34°2	»
4 h.40'	38°6		11 h 30'	36°2	forte agitation	11 h. 30'	33°4	»
4 h.45'	38°6		11 h. 35'	36°2	de l'animal.	11 h. 45'	33°2	»
4 h.50'	38°65		11 h. 40'	35°9		12 h.	32°8	»
4 h.51'	38°7	asphyxie.	11 h. 45'	35°7	asphyxie.	12 h. 10'	32°6	»
4 h.52'	38°6		11 h. 48'	35°8		12 h. 15'	32°5	»
4 h.55'	38°6		11 h. 49'	35°6		12 h. 30'	32°2	»
4 h.56'	38°55		11 h. 53'	35°4		12 h. 45'	31°5	»
4 h.58'	38°6		11 h. 55'	35°3		14 h. 15'	28°7	»
5 h. 2'	38°65		12 h.	35°1		14 h. 50'	28°	mort de l'animal.
5 h. 5'	38°7		12 h. 2'	35°1				
5 h. 6'	38°75	asphyxie.	12 h. 4'	35°15				
5 h. 7'	38°7		12 h. 5'	35°	asphyxie.			
5 h. 8'	38°7		12 h.5'5"	34°9				
5 h. 9'	38°6		12 h. 6'	34°8				
5 h.25'	38°6		12 h. 7'	34°7				
5 h.30'	38°4		12 h. 9'	34°6				
5 h 40'	38°3		12 h. 15'	34°6				
5 h.45'	38°1		12 h. 20'	34°5				
5 h.50'	37°9		12 h. 27'	34°5				
6 h. 5'	37°5		12 h. 28'	34°55	asphyxie.			
6 h.25'	37°3		12 h. 29'	34°4				
6 h.35'	37°1		12 h. 30'	34°3				
6 h.50'	37°		12 h. 31'	34°1				
			12 h. 33'	34°1				
			12 h. 40'	34°05				
			12 h. 41'	34°				
			12 h. 42'	34°1	asphyxie.			
			12 h. 43'	34°05				
			12 h. 44'	34°				
			12 h. 45'	33°9				
			12 h. 50'	33°6				
			13 h.	33°5				

Comme on le voit, chez l'animal témoin fixé, ainsi que chez l'animal fixé et intoxiqué la température rectale s'élève très légèrement pendant la période asphyxique et par conséquent convulsive, ce qui est dû, sans aucun doute, à la contraction musculaire et peut-être à un certain degré de congestion de la muqueuse rectale par vasodilatation. Puis la température continue sa chute régulière.

On aurait pu croire que des asphyxies répétées, ajoutant leur effet nuisible à l'intoxication diphtérique auraient eu pour conséquence de précipiter la mort de l'animal; il paraît n'en être rien, puisque l'animal 24, intoxiqué au même degré et au même moment, fixé en même temps, mais non soumis aux effets d'asphyxie, a présenté une chute de température plus rapide et est mort plus tôt. Cela tendrait plutôt à démontrer, sans que nous y ajoutions de l'importance, que les efforts nerveux et musculaires provoqués par l'accumulation de l'anhydride carbonique et l'absence partielle d'oxygène fortifient l'organisme dans sa lutte contre la toxine.

C'est ce qu'apprend le tableau suivant :

	Température au début de l'expérience	Température 2 heures plus tard	Perte de tempér. centrale
Lapin témoin, fixé, mais laissé au repos	38°9	36°6	2°3
Lapin non intoxiqué, *asphyxie* . . .	38°7	37°1	1°6
Lapin intoxiqué fixé, laissé au repos .	38°4	32°8	5°6
Lapin intoxiqué fixé, *asphyxie* . . .	38°3	33°9	4°4

DEUXIÈME PARTIE.

Action de la toxine diphtérique sur la circulation sanguine.

En 1894, ENRIQUEZ et HALLION (1) publièrent un travail fort intéressant, dans lequel ils relatent l'action produite sur la circulation sanguine et la respiration du chien, par l'injection intraveineuse d'une dose massive de toxine diphtérique.

Ces auteurs signalent, comme fait capital, l'existence d'une longue période latente, pendant laquelle la circulation et la respiration ne subissent aucune modification. Puis, après plusieurs heures seulement, la pression artérielle descend par degrés au dessous du niveau physiologique et finit par devenir presque nulle au moment où l'animal tombe dans le coma.

Plus tard, d'autres observateurs étudièrent l'action des toxines en

(1) ENRIQUEZ et HALLION : *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Société de biologie, décembre 1894.

général, sur la circulation sanguine. Ils signalèrent les symptômes cardiaques et vasculaires principaux de l'intoxication diphtérique, sans toutefois se livrer à des recherches systématiques.

Nous pouvons citer ici les noms de CHARRIN et GLEY (1), ARLOING (2), CHARRIN et BARBIER (3), CHARRIN et CLAUDE (4). Tous, à propos de la toxine diphtérique, insistent sur la longue durée de la phase dite d'incubation.

Dans la première partie de notre mémoire, nous avons montré que cette période latente d'intoxication, si longue pour les auteurs, se réduit en réalité à un temps très court et nous avons précisé la valeur qu'il faut accorder à cette « incubation silencieuse ».

Quant aux observations cliniques sur l'état de l'appareil circulatoire au cours de la diphtérie, elles sont très éparses et peu précises. BAGINSKY (5) les résume fort bien dans son récent travail « Ueber Diphterie und diph eritischen Croup ». On peut les dire en ces quelques mots : diminution de la pression artérielle, accélération du cœur, affaiblissement des bruits du cœur, arythmie pendant les efforts respiratoires, puis, dédoublement de la contraction des ventricules avec production de bruit de galop, enfin, paralysie cardiaque et mort.

Nous pouvons dire déjà ici, que ces données cliniques s'harmonisent parfaitement avec les observations au cours des expériences. L'importance du rôle de la toxine dans la diphtérie et l'utilité de son étude approfondie, se trouvent, une fois de plus, justifiées par cet ensemble de faits cliniques.

Nous allons, dans cette deuxième partie de notre travail, étudier l'action de la toxine diphtérique sur la circulation; c'est-à-dire nous rendre compte de l'état dans lequel se trouve l'appareil circulatoire en général, sans nous occuper du liquide sanguin.

Il y a à ce point de vue, deux facteurs à considérer :

1° le cœur,

2° les vaisseaux,

dont la résultante d'action détermine la pression sanguine, la fréquence du cœur, la régularité de cet organe, et le débit en général.

---

(1) CHARRIN et GLEY : Société de biologie, 26 nov. 1892 et C. R. Ac. Sc., juin 1893.

(2) ARLOING : *Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Arch. intern. de pharmacodynamie. vol. V, fasc. V et VI, 1899.

(3) CHARRIN et BARBIER : Arch. de physiologie, juillet 1897.

(4) CHARRIN et CLAUDE : *La botuline et la toxine diphtérique : quelques considérations*. Arch. internat. de pharmacodynamie, vol. IV.

(5) A. BAGINSKY : Die deutsche Klinik, 1901, 2. Lieferung, Bd. II, S. 14.

L'enregistrement de ces différentes particularités circulatoires, et des modifications artificielles provoquées du côté du cœur et des vaisseaux, soit directement, soit indirectement par les agents indiqués plus loin, permettra de nous faire une opinion exacte sur l'état de la circulation pendant l'intoxication diphtérique.

Ici, comme pour l'étude de la température du corps, nous n'avons injecté la toxine diphtérique que chez le lapin, et nous avons intoxiqué nos animaux d'après les différents modes indiqués plus haut.

Pour enregistrer les modifications circulatoires, nous nous sommes servi du kymographe de GAD (décrit dans son traité de physiologie, p. 387 et suivantes)(1), qui rend les oscillations circulatoires au moins avec autant de fidélité que les autres kymographes et a, en outre, le grand avantage de permettre facilement un enregistrement pendant de longues heures.

Nos animaux étaient intoxiqués, par des doses aiguës de poison diphtérique, tantôt simplement mortelles, tantôt plusieurs fois mortelles.

L'animal mis en expérience, était injecté soit plusieurs heures avant sa fixation sur l'appareil de CZERMAK, soit peu après sa fixation, pour nous rendre compte des effets tardifs et immédiats d'une injection toxique.

Nous avons toujours pris la pression sanguine dans la carotide, une canule et un tube de verre reliant l'artère au kymographe de GAD et au tambour enregistreur de LUDWIG. Et nous nous sommes servi d'une solution de sulfate de magnésium d'une densité voisine de 1,050 telle que la recommande I. RONSSE (2). Cette solution nous a donné les bons résultats vantés par cet auteur. Enfin, pour marquer le temps, nous avons employé le chronographe à secondes de JACQUET.

Nous avons ainsi pris un grand nombre de graphiques et nous allons résumer brièvement nos observations en relevant les faits particuliers à chaque expérience, pour les synthétiser et les discuter ensuite.

Nous suivrons l'ordre que voici :

I. Action des doses toxiques aiguës simplement mortelles.

II. Action des doses toxiques plusieurs fois mortelles.

III. Réactions que peut encore opposer le système circulatoire des animaux intoxiqués à certaines influences physiques, chimiques et thérapeutiques.

---

(1) GAD, HEYMANS et MASOIN : Traité de physiologie humaine, 1895.

(2) I. RONSSE : *Etude comparée de l'action physiologique et thérapeutique des chlorhydrates d'hydrastinine et de cotarnine.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. V, p. 32.

Dans cet ordre d'idées nous passerons successivement en revue : 1° l'action de l'électrisation du pneumogastrique, 2° l'action de l'électrisation du nerf crural, 3° l'action de l'asphyxie, 4° l'influence de certaines substances à action directe sur l'appareil vasomoteur.

I. Action des doses toxiques aiguës simplement mortelles.

Nous avions commencé la série de nos expériences en injectant nos animaux après l'immobilisation et la prise de la pression sanguine normale. Mais, comme nous l'avons appris par la suite, et comme le démontre le graphique n° IX, même pour des doses toxiques plusieurs fois mortelles (1 c.c. de toxine pure, en injection intraveineuse), l'action de la toxine diphtérique ne se fait sentir sur l'appareil circulatoire que plusieurs heures (5—6) après l'administration.

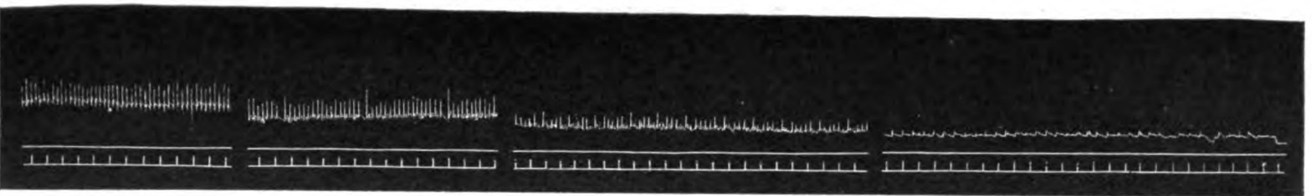
Dans nos expériences d'intoxication par des doses simplement mortelles, nous avons, à plus forte raison, observé que la pression sanguine restait normale pendant plusieurs heures, alors que la température rectale baissait déjà depuis longtemps.

On serait donc tenté de croire, comme le veulent tous les auteurs précités, que la toxine diphtérique n'agit sur l'appareil circulatoire qu'après une longue période d'incubation. Mais nous n'oserions nier l'existence possible de certaines modifications qui seraient le pendant de celles observées pour la température. Il est même plus que probable, que pendant l'accès fébrile le cœur s'accélère et que la pression sanguine s'élève. Mais n'oublions pas que pour inscrire ces modifications circulatoires, il faut immobiliser l'animal, et nous avons appris que ces conditions d'observation sont très préjudiciables à l'évolution normale, pourrait-on dire, de l'intoxication.

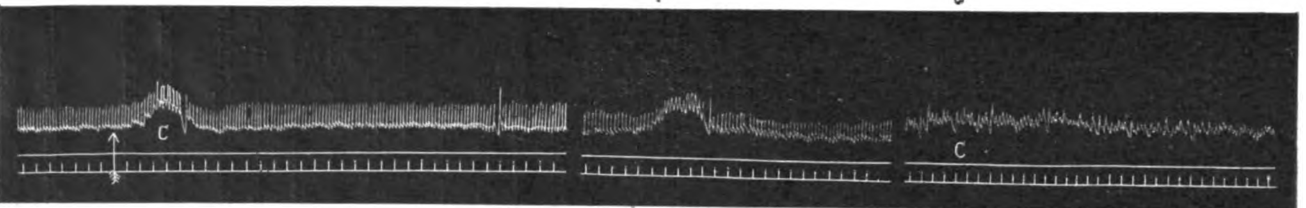
Nos expériences nous ont enseigné que, pour une intoxication aiguë simplement mortelle, les modifications circulatoires ne deviennent sensibles, par les moyens d'investigation dont nous pouvons disposer, qu'après 24 à 28 heures; alors que, comme nous le savons déjà, la température est devenue subnormale.

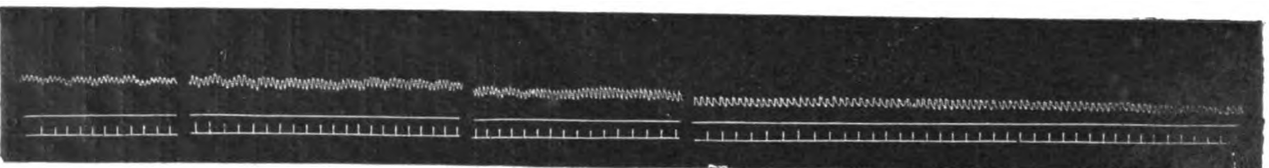
Le graphique n° I permet de constater les phénomènes circulatoires du lapin qui, depuis 27 heures, se trouve sous l'influence d'une dose aiguë simplement mortelle de toxine diphtérique. Au-dessus de chaque tronçon de graphique sont marquées les heures comptées à partir du moment de l'injection, ainsi que les températures rectales à ces moments.

Comme on le voit par ce tracé, à ce moment tardif et avancé de l'intoxication diphtérique, la pression, au début de l'expérience, est encore



Graphique n° I. — Pression carotidienne. Lapin n° VI. 2050 gr., injecté depuis 27 heures. (0,025 c.c. de toxine diphtérique.)





Graphique n° II. — Pression carotidienne chez un lapin (n° IX) de 1505 gr., qui reçoit, au moment de l'expérience, 1 c.c. de toxine diphtérique pure.
C = contractions de l'animal.

sensiblement normale. Puis, peu à peu surviennent les modifications suivantes. La pression sanguine diminue graduellement; elle tombe de 80 ou 90 millimètres de mercure en moyenne, jusqu'à 30, même 25 ou 20 millim.; l'amplitude des pulsations cardiaques diminue aussi progressivement à mesure que le degré de l'intoxication augmente; la fréquence du cœur diminue dans des proportions analogues, au point que vers la fin de la vie de l'animal on ne compte plus que 2 ou même 1 pulsation ventriculaire par seconde. C'est au cours de cette baisse fonctionnelle considérable, que l'animal meurt. Et pendant toute la durée de l'expérience, le cœur est régulier(1).

I. ACTION DES DOSES TOXIQUES PLUSIEURS FOIS MORTELLES.

Les phénomènes observés au cours de cette intoxication suraiguë sont le pendant de ce que nous avons signalé pour la marche descendante de la température dans ces mêmes conditions.

On peut les résumer en disant qu'ils ne diffèrent de ceux décrits ci-dessus que parce qu'ils se montrent plus tôt et que leur allure est plus rapide.

C'est ce que montre le graphique n° II.

L'animal était fixé sur l'appareil de CZERMAK et nous avions pris le tracé de la pression pendant quelques minutes déjà, quand nous lui avons injecté dans la veine auriculaire 1 c.c. de toxine diphtérique. Ce moment et cette opération sont figurés sur le graphique ci-dessus par la flèche verticale qui se trouve sur la première ligne. Il faut attendre jusqu'à la quatrième heure avant de voir baisser la pression sanguine d'une quantité encore très faible (de 80 millim., la normale, à 70 millim.). Mais deux heures plus tard elle tombe à la moitié environ de cette pression (40 millim. de mercure environ). Six heures et vingt-cinq minutes après le moment de l'injection, le cœur ne se contracte plus que deux fois par seconde et les oscillations respiratoires disparaissent du tracé. L'animal meurt quelques minutes plus tard dans un collapsus prononcé.

III. RÉACTIONS QUE PEUT ENCORE OPPOSER LE SYSTÈME CIRCULATOIRE DES ANIMAUX INTOXIQUÉS, A CERTAINES INFLUENCES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.

Les modifications circulatoires qui surviennent sous l'influence des intoxications par doses simplement et plusieurs fois mortelles, ne pré-

(1) Afin de ne pas compliquer les expériences et d'obtenir des résultats plus exacts, nous avons opéré toujours sur des animaux non anesthésiés.

sentent, comme on le voit, rien de bien particulier. Nous ne nous sommes donc pas attardé aux détails de cette question et avons recherché par différents moyens dans quel état se trouvait l'appareil circulatoire.

Toutes les expériences qui suivent ont été faites chez des animaux qui étaient depuis 20 heures au moins sous l'influence d'une dose aiguë, simplement mortelle (soit 0,025 c.c.) de toxine diphtérique.

Nous allons passer rapidement en revue :

A) *Action de l'innervation du nerf pneumogastrique.* Comme nous l'enseigne la physiologie, l'excitation électrique du bout périphérique du pneumogastrique, après section de ce nerf, produit, chez un animal sain, un ralentissement considérable des battements du cœur. Ce ralentissement, qui peut même aller jusqu'à l'arrêt, s'accompagne d'une chute de la pression sanguine. L'excitation du bout périphérique conserve intégralement son influence chez le lapin intoxiqué.

La nature et les effets de l'excitation du bout central du pneumogastrique sont moins bien connus et plus inconstants. TIGERSTEDT, dans son « Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes », 1893, nous dit au chapitre : *Herzreflexe von anderen centripetalen Nerven als denen des Herz selbst,* p. 282, « Unter solchen Umständen findet man auch bei Thieren, bei welchen, » wie immer beim Kaninchen, der Depressor und der Vagus nicht in » derselben Scheide verlaufen, verschiedene Ergebnisse bei verschiedenen » Individuen derselben Thierart; das eine Mal erscheint eine Drucksteigerung, das andere Mal eine Drucksenkung. »

Nous avons voulu vérifier si, chez un animal empoisonné déjà profondément par la toxine diphtérique, les excitations électriques des bouts central et périphérique du pneumogastrique provoquaient encore les phénomènes typiques.

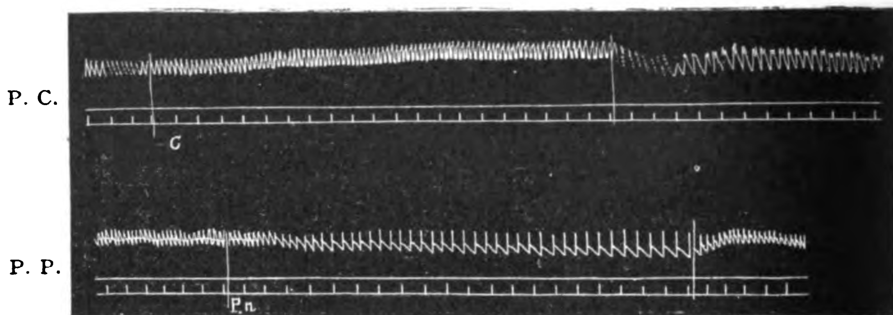
L'examen comparatif des deux graphiques suivants, pris, l'un (graphique nº III) chez un lapin témoin, l'autre (graphique nº IV) chez un animal intoxiqué depuis 24 heures, nous apprend que ces phénomènes sont conservés sinon quantitativement, au moins qualitativement.

Chez l'animal intoxiqué, les centres d'origine du pneumogastrique semblent moins excitables que chez l'animal normal. Au cours de trois expériences nous avons observé ce même effet déprimant indiqué dans le graphique ci-dessus. Malgré cela, et quoique cela semble contraire à ce qui s'observe habituellement, nous ne pouvons attribuer à ce phénomène une plus grande importance (voir p. 34, TIGERSTEDT).

B) *Action de l'innervation du nerf crural.* L'excitation du nerf crural par réflexe circulatoire provoque, comme on sait, une augmentation de la pression sanguine.

P. C.

P. P.



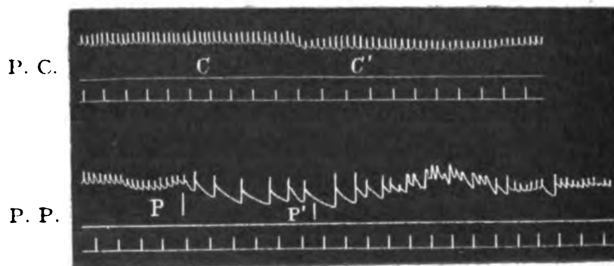
Graphique n° III. — Lapin témoin.

P. C. = Effet d'une excitation électrique du bout central du nerf pneumogastrique.

P. P. = Effet d'une excitation électrique du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

P. C.

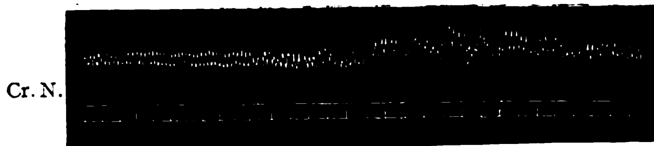
P. P.



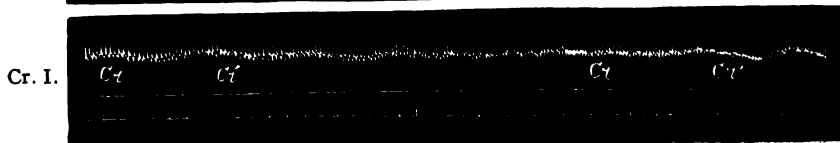
Graphique n° IV. — Lapin intoxiqué depuis 24 heures.

P. C. }
P. P. } Mêmes significations que dans la légende ci-dessus.

Cr. N.



Cr. I.



Graphique n° V. — Action sur la pression sanguine de l'excitation du nerf crural.

Cr. N : chez un lapin témoin.

Cr. I : chez un lapin intoxiqué.

Chez un animal intoxiqué, au contraire, l'excitation de ce nerf ne modifie pas sensiblement la pression.

C'est ce que montre le graphique n° V.

Cela semble indiquer, dans le cas précédent, comme dans celui-ci, que les centres d'origine du pneumogastrique, comme les centres réflexes sur lesquels agit le nerf crural, sont devenus beaucoup moins excitables, ont perdu en quelque sorte leur influence sur l'appareil circulatoire.

Comme je l'ai dit dans la note de la page 22, nous n'avons jamais narcotisé nos animaux. Le lapin fixé sur l'appareil immobilisateur fait donc assez fréquemment, même pendant l'empoisonnement profond par la toxine diphtérique, des efforts pour se détacher. Il exécute, à cet effet, des contractions dans les muscles des membres et dans les muscles du tronc.

Pendant ces contractions, et à toutes les périodes de l'intoxication, jusque près de l'agonie, la pression se relève, l'amplitude augmente, ainsi que la fréquence.

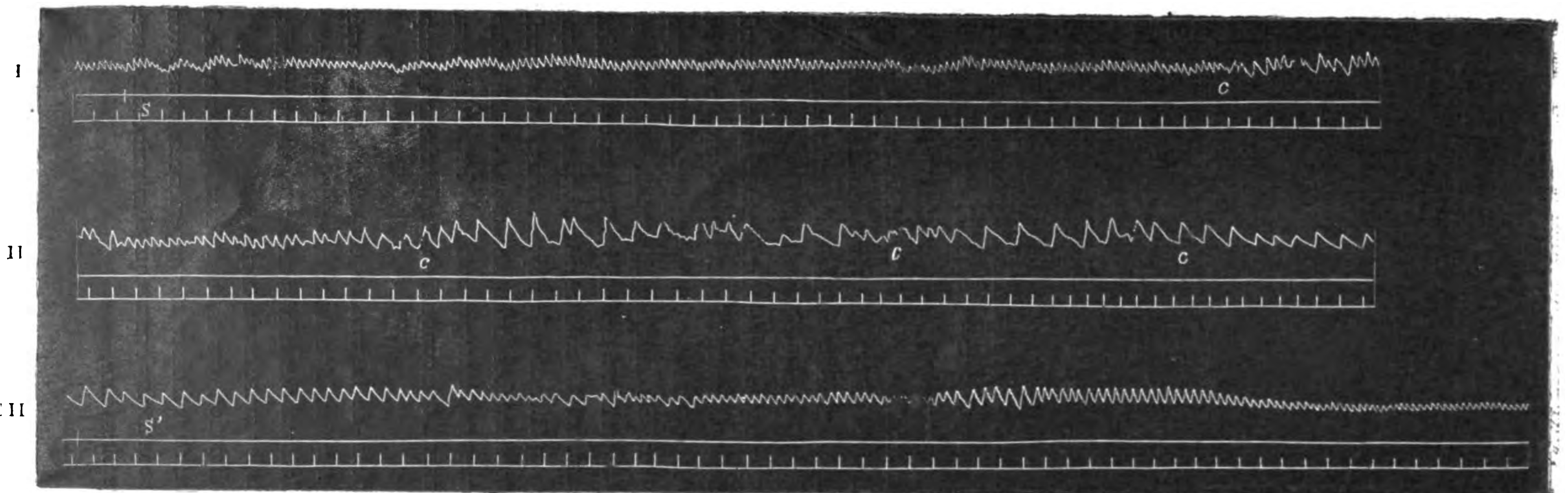
La contraction musculaire a donc manifestement conservé une influence sur la circulation. Est-ce par simple effet mécanique, ou par influence nerveuse? Les faits relevés plus haut tendraient à exclure cette dernière.

c) *Action de l'asphyxie.* Quelque soit le mécanisme (cardiaque ou vasculaire) par lequel le défaut d'absorption d'oxygène d'élimination d'anhydride carbonique, en d'autres mots l'asphyxie, provoque le ralentissement du cœur et le relèvement de la pression sanguine, ces modifications circulatoires surviennent également, au moins qualitativement, chez l'animal se trouvant sous l'influence de la toxine diphtérique.

Pour réaliser ces expériences d'asphyxie, nous avons trachéotomisé nos animaux et les avons intubés avec une canule munie d'un robinet, taillé de façon à permettre la respiration par les voies naturelles, la respiration dans un milieu quelconque, enfin, l'occlusion complète de la trachée.

L'occlusion complète de la trachée est très mal supportée par les animaux. Cet obstacle mécanique à la fonction respiratoire provoque immédiatement chez l'animal des efforts respiratoires convulsifs auxquels participent bientôt tous les muscles du corps.

La brusque modification dans la tension gazeuse de la cavité thoracique étant de nature à fausser nos expériences, nous avons préféré nous servir d'une méthode moins brutale qui éliminait cette cause d'erreur, mais rendait l'asphyxie plus lente.



Graphique nº VI. — Effet d'une asphyxie partielle et passagère sur la pression sanguine d'un lapin intoxiqué depuis 26 heures par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique. — L'expérience d'asphyxie commence sur la première ligne de ce graphique, à la lettre S; elle se termine au commencement de la 3e ligne, en S'. Après une première contraction faible, C, la pression sanguine s'élève notablement; les contractions suivantes, un peu plus fortes, exagèrent encore la hauteur de la pression sanguine et rendent le cœur lent et irrégulier.

La canule trachéale porte une tubulure latérale située au niveau du robinet. Nous avons mis cette tubulure en relation avec un petit sac élastique, facilement compressible et d'une capacité sensiblement analogue à celle des poumons du lapin de taille moyenne. Nous exprimions, par simple compression, l'air contenu dans ce petit ballon, pendant que l'animal respirait à l'air libre et profitions de la fin d'une inspiration de l'animal pour tourner le robinet de la canule de façon qu'en expirant, le lapin chassait tout l'air de ses poumons dans le ballon et le remplissait. L'animal respirait ainsi toujours le même air de plus en plus pauvre en oxygène, et plus riche en CO_2 et en vapeur d'eau. Il pouvait supporter cet état, quelquefois pendant plus de 2 minutes sans présenter ces folles agitations. Quand les accès convulsifs se montraient, nous rétablissions la respiration à l'air libre.

Nous avons, ainsi, pris des graphiques de la pression sanguine chez des lapins non intoxiqués et chez des lapins en pleine intoxication, et reproduisons un graphique montrant les phases intéressantes de ces phénomènes.

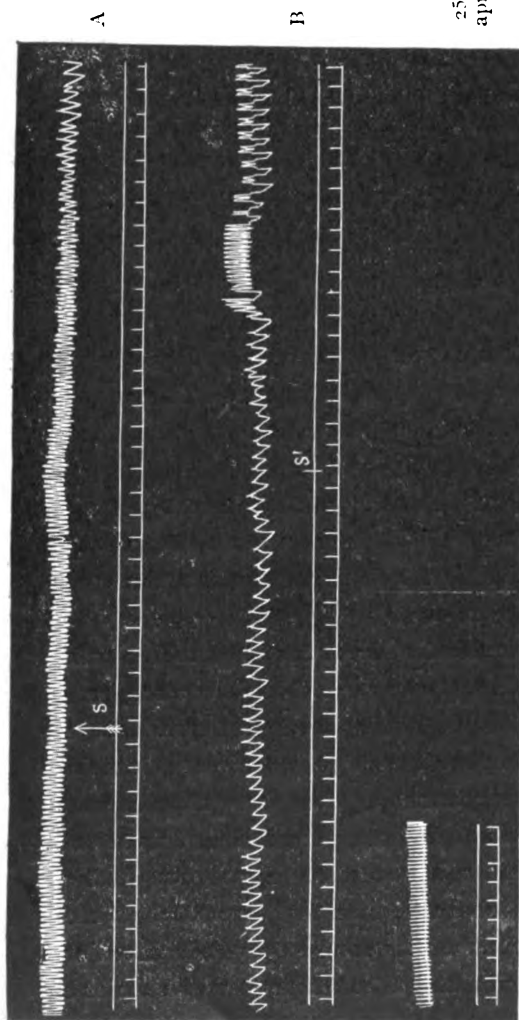
En comparant le graphique nº VI avec celui pris chez un lapin témoin, non intoxiqué, graphique nº VII, il est aisé de s'assurer que les troubles circulatoires dûs à l'asphyxie diffèrent tout au plus quantativement.

D) *Influence de certaines substances à action directe sur l'appareil vasomoteur.* Dans les expériences qui précèdent, nous venons de démontrer que le cœur et son appareil nerveux, tout en étant fortement déprimés à un certain moment de l'intoxication diphtérique, n'en conservent pas moins, à un certain degré, leur pouvoir réactionnel physiologique (ralentissement et même arrêt du cœur par excitation du bout périphérique du pneumogastrique; modification de la pression sanguine par l'excitation du bout central, action réflexe par l'excitation du nerf crural (?) et par l'asphyxie).

Ces diverses modifications circulatoires sont en partie le fait d'une modification fonctionnelle du cœur; mais d'autres peuvent, au moins en partie, être dues à une action vasomotrice.

Il était donc intéressant d'explorer l'état fonctionnel des vaisseaux.

La chute progressive de la pression sanguine, peut être due en partie à une diminution de l'énergie cardiaque, en partie à un relâchement vasculaire. Nous avons vu que si le cœur se contracte moins énergiquement, on peut pourtant, par des stimulants plus énergiques relever encore notablement la pression sanguine. De même, l'appareil vasculaire, tout en étant relâché pendant l'intoxication diphtérique, est encore capable d'une



Graphique nº VII. — Influence de l'asphyxie partielle et passagère chez un lapin témoin non empoisonné par la toxine diphtérique.

Elle a duré de S à S', soit pendant 58 sec., sans que l'animal se soit notablement agité.



Graphique nº VIII. — Lapin non intoxiqué. — Extrait capsulaire.

A : moment de l'injection.

vasoconstriction générale et énergique, provoquant de la part du cœur un réveil d'activité dépassant même notablement la normale.

D'après les expériences d'OLIVIER et SCHÄFER(1), de VELICH(2), BARDIER(3), CH. LIVON(4), etc., le meilleur vasoconstricteur, déterminant même après application locale une ischémie extrême limitée, et après injection une vasoconstriction considérable suivie d'une ascension rapide et très forte de la courbe de la pression sanguine, c'est l'extrait de capsules surrénales.

Nous l'avons employé sous forme de solution glycérinée et avons essayé d'abord son activité chez les animaux normaux. A la dose de 0,1 c.c., il provoque, quelques secondes après injection intraveineuse, une augmentation considérable de la pression du sang, et bientôt survient un ralentissement du cœur dont le volume systolique exprimé par la pulsation artérielle augmente considérablement. A ces phénomènes succède la réaction habituelle telle que la signalent L. GUINARD et E. MARTIN(5) (de Lyon) et les auteurs précités.

Le graphique nº VIII représente l'effet sur l'appareil vasculaire, d'une injection de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales chez un animal normal.

Chez les animaux en pleine intoxication par le poison diphtérique, alors que la pression sanguine a déjà notablement baissé et que les contractions cardiaques ont diminué à peu près de la moitié en nombre, cette même dose de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales provoque encore avec la même rapidité le relèvement de la pression sanguine qui dépasse même la normale. Tout au plus le ralentissement du cœur si caractéristique dans l'expérience précédente est-il ici de plus courte durée. Bientôt la pression surnormale baisse, devient subnormale et au bout d'une demie heure, elle devient agonique.

On peut se rendre compte de l'action rapide et si énergique de l'extrait

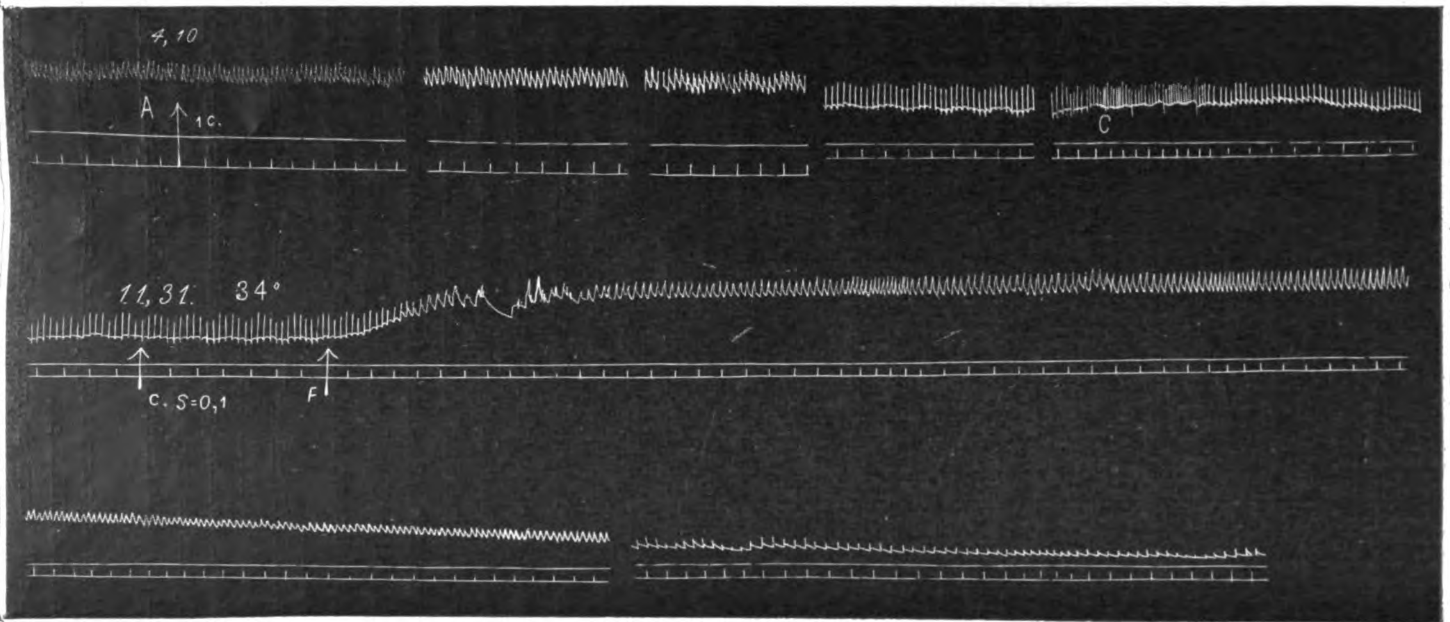
(1) G. OLIVIER and E. A. SCHÄFER : *The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules.* Journ. of physiologie, XVIII, 3, p. 230.

(2) VELICH : *Ueber die Veränderungen der Blutcirculation nach Einwirkung der Nebennieren-extractes.* Wiener allg. med. Zeitung, 1897, S. 301.

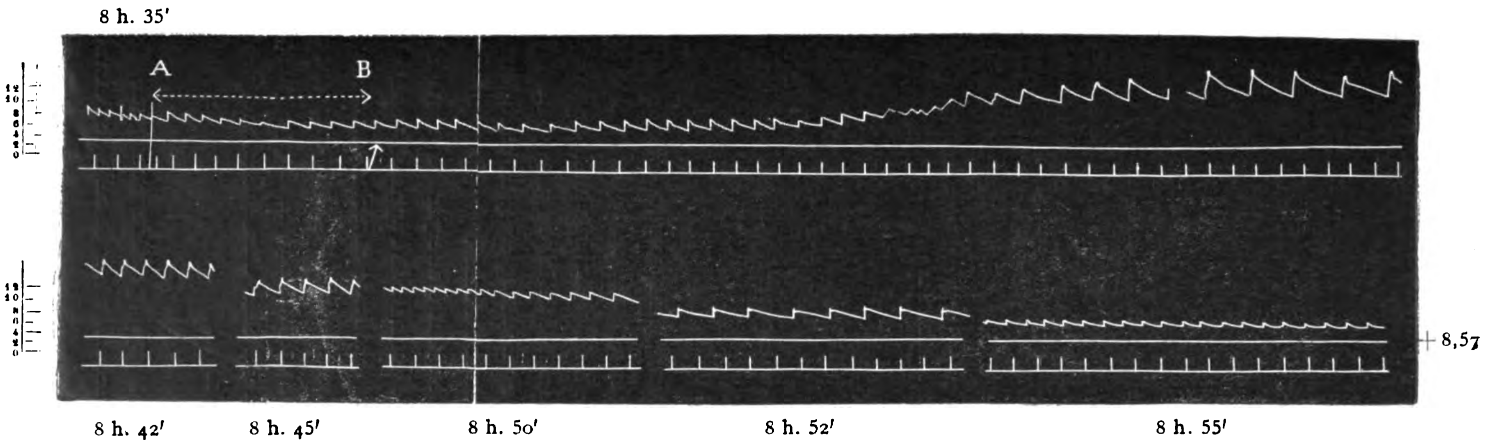
(3) E. BARDIER : *Action de l'extrait capsulaire sur le cœur du lapin.* Arch. de physiol. (5), X, 2, p. 370.

(4) CH. LIVON : *Action des extraits d'hypophyse et des capsules surrénales sur les centres vasomoteurs.* Vgl. Centralbl. XIII, S. 244.

(5) L. GUINARD et E. MARTIN (de Lyon) : *Contribution à l'étude des effets du suc surrénal. Action de l'extrait de capsules d'un homme sain.* Journal de physiologie et de pathologie générale, I, 1899, p. 774.



Graphique n° IX. — Lapin 21. 2400 gr., reçoit en A, 1 c.c. de toxine diphtérique pure (veine oreille). Effet d'une injection de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales, 7 heures plus tard.



Graphique n° X. — Effet d'une injection de 0,1 c.c d'extrait fluide de capsules surrénales, chez un lapin intoxiqué depuis 26 heures par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique.

capsulaire par l'examen du graphique n° IX. Le lapin 21, auquel il est emprunté, était lié sur l'appareil de CZERMAK depuis un quart d'heure quand nous lui avons injecté dans la veine auriculaire 1 c.c. de toxine diphtérique pure. Sept heures plus tard, nous avons injecté l'extrait capsulaire. A ce moment l'intoxication diphtérique était devenue profonde. L'animal est mort 50 minutes après cette injection, après avoir réagi énergiquement.

Même à cette période presque agonique, l'extrait de capsules surrénales est encore capable de développer à un très haut degré son action si caractéristique sur la pression sanguine et sur les contractions cardiaques.

Comme on le voit chez le lapin qui a fourni le tracé n° X, et qui depuis 26 heures était intoxiqué par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique, alors que la pression sanguine était tombée à 50 millimètres de mercure environ, que le cœur ne se contractait plus qu'environ une fois par seconde, qu'en un mot la mort de l'animal était proche, l'injection de 0,1 c.c. d'extrait capsulaire provoqua, après une période latente, il est vrai notablement plus prolongée, une ascension lente, mais progressive de la pression sanguine. De sorte que bientôt elle atteignit si elle ne dépassa pas le niveau de la pression normale. En même temps, les contractions cardiaques se ralentirent de plus en plus, jusqu'à demander plus de deux secondes pour une évolution; puis, comme chez un animal non intoxiqué par la toxine diphtérique, la pression baissa, les contractions se précipitèrent (c'est ainsi qu'à 8 h. 50′ il s'en produisit environ deux par seconde), mais bientôt, l'intoxication diphtérique progressant, il se produisit un nouveau ralentissement, un abaissement plus considérable de la pression sanguine et finalement l'arrêt du cœur.

Ces expériences démontrent d'une part le pouvoir réactionnel encore très considérable, presque normal, de l'appareil vasculaire vis-à-vis de son plus puissant stimulant : l'extrait de capsules surrénales.

D'autre part elles prouvent que le cœur, trouvant à son débit la voie fortement rétrécie est encore à même de développer presque le même effort, dans le même rythme, que le cœur d'un animal simplement intoxiqué par l'extrait de capsules surrénales.

Une autre substance qui possède aussi une action vasomotrice caractéristique, mais en sens inverse de celle de l'extrait capsulaire, c'est le nitrile malonique.

Injecté aux lapins à une dose de 4 à 6 milligr. par kilogramme d'animal, soit à dose toxique, mais non mortelle, ce nitrile provoque, après dix à

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. (Vorstand : Prof. Richard Paltauf.)

Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium.

von

Dr GEORG JOANNOVICS,
Assistent am Institute.

In einem Vortrage über Cirrhose der Leber, schliesst sich Rovighi (3) am IX. Congresse der italienischen Gesellschaft für innere Medicin der in neuerer Zeit ziemlich allgemein geltenden Anschauung an, dass die Cirrhose eine Erkrankung ist, welche durch Autointoxication des Organismus hervorgerufen ist. Eine ganz besondere Bedeutung schreibt er der Carbaminsäure zu, welche in geringen Mengen auch normalerweise im Körper gebildet wird, die aber unter pathologischen Verhältnissen in vermehrter Menge producirt Leberveränderungen hervorzurufen Imstande ist, welche zur Cirrhose führen. Diese seine Ansicht über die Wirkung der Carbaminsäure auf die Leber stützt er durch Experimente, welche er an Thieren angestellt hat und im Jahre 1899, gemeinsam mit Portioli (4) veröffentlichte. Zu diesen Versuchen verwendete er Kaninchen von 1500 gr., denen er das Ammoniumsalz in wässeriger Lösung subcutan beibrachte. Auf diese Art gelang es ihm Thiere tötlich zu vergiften, wobei die Thiere bei grösseren, einmaligen Gaben von 0,75—1,50 gr. carbaminsaures Ammonium unter tonisch-klonischen Krämpfen, welche sich bis zu tetanischen Krämpfen steigern, acut zu Grunde gehen. Eine mehr chronische Vergiftung erzielte er, wenn er täglich 0,1—0,2 gr. des Salzes unter die Haut injicirte. Solche Thiere lebten 15—30 Tage und starben

nach Verlust von 200—300 gr. ihres Körpergewichtes unter tonisch-klonischen Krämpfen.

Bei der acuten Vergiftung findet er eine auffallende Blütfüllung der erweiterten Capillaren in der Leber. Ferner beschreibt er Herde in beginnender Nekrobiose und eine Vacuolisirung und Rareficirung des Protoplasmas der Leberzeuen. Bei der chronischen Vergiftung erscheint die Leber hart und klein. Die Capillaren sind namentlich um die Vena centralis stark erweitert. Die Leberzellen sind tumeficirt mit schlecht färbbaren Kern, fettig degenerirt und enthalten nicht selten Blutpigment. Um die Aeste der Vena portae und um die Centralvenen findet sich eine kleinzeuige Infiltration und bei jenen Thieren, welche einen Monat lang vergiftet wurden, hat sich ein junges Bindegewebe entwickelt, das von den Verzweigungen der Pfortader gegen das Centrum der Acini zieht. Da ROVIGHI an den so vergifteten Thieren ausserdem Gefässläsionen beobachtete, erklärt er die Leberveränderungen damit, dass es sich um eine Schädigung des intraacinösen Gefässystemes handele, welche übergreifend auf das interlobuläre Bindegewebe dieses zur Proliferation anregt.

Diese Untersuchungen ROVIGHI's wurden nicht weiter nachgeprüft und so erscheint es nicht ungerechtfertigt, wenn ich im folgenden einige einschlägige Versuche mittheile.

Ich habe mich um Läsionen des Lebergewebes zu erzielen, auch des carbaminsauren Ammoniums bedient; dasselbe wurde von MERCK bezogen.

Für meine Experimente kam es mir darauf an, das Gift dem Thiere von Darmtracte her einzuverleiben, um dasselbe durch die Pfortader der Leber zuzuführen. Bei der grossen Labilität der carbaminsauren Salze darf man sich nun nicht der Täuschung hingeben zu glauben, dass die in den Magen eingebrachte Verbindung auch als solche in die Leber gelangt. Im Darmtracte wird dieselbe zerlegt und aus dem carbaminsauren Salze wird das kohlensaure Salz, welches durch die Pfortader der Leber zugeführt wird. Ueberdies ist noch zu berücksichtigen, dass carbaminsaures Ammon auch schon in vitro nach längerem Stehen zu kohlensaurem Ammon wird. Eine Wirkung der per os eingebrachten Carbaminsäure auf die Leber ist demnach a priori nicht zu erwarten, und es ist anzunehmen, dass ihre Salzverbindung sich genau so verhalten wird, wie die Verabreichung des analogen kohlensauren Salzes. Damit fiele aber auch die wesentliche Bedeutung der Carbaminsäure für die Pathogenese der Lebercirrhose, und die Versuche, welche ROVIGHI zur Stütze seiner

Ansicht anführt, sind nicht geeignet ihr das Wort zu reden, zumal er selbst zugibt, dass sich ähnliche Veränderungen auch nach Vergiftung mit Ammoniak vorfinden.

Meine Experimente beziehen sich auf Kaninchen, denen ich per os carbaminsaures Ammon in verschiedenen Quantitäten und in verschieden langen Zeitläufen verabreichte. Die folgenden Beispiele sollen das Vergiftungsbild erläutern.

Versuch I.

Kaninchen, 1800 gr. erhält mittelst Schlundsonde 0,5 gr. carbaminsaures Ammon in Wasser gelöst. Vier Tage später wiegt das Thier 1600 gr. und erhält die gleiche Dosis des Giftes. Am nächsten Tage ist das Körpergewicht auf 1500 gr. gesunken und das Thier erhält wieder die gleiche Quantität carbaminsauren Ammons. Mittags des 6. Tages stirbt das Thier, ohne vorher wesentliche Krankheitssymptome gezeigt zu haben, ohne Krämpfe unter meinen Augen. Die sofort nach dem Tod vorgenommene Autopsie ergibt eine deutliche aber nicht sehr intensive Hyperaemie der Leber, deren Zeichnung verwischt erscheint. Die Milz ist vergrössert, die Nieren sind blutreich. An den übrigen Organen fand sich makroskopisch nichts Abnormes.

Bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate fällt zunächst eine Hyperaemie der *Leber* auf, welche vorwiegend das Gebiet der Pfortader und ihrer Verzweigungen betrifft. Die acinöse Structur der Leber ist erhalten, doch erscheinen die Leberzellen an der Peripherie der Läppchen grösser und heller, wie geschwollen, ihre Conturen theils verwischt, theils deutlich. Es färben sich auch die Leberzellkerne heller, während das Protoplasma von grobkörniger Beschaffenheit ausser die Färbung mit Eosin auch einen leicht bläulichen Stich vom Haematoxylin annimmt. Diese körnige Degeneration betrifft nur die Zellen der aüssersten Randpartien der Acini, sie verliert sich gegen das Centrum zu. Im interacinösen Bindegewebe sieht man eingewanderte mononucleäre Leukocyten, zumeist vom Typus der Lymphocyten, sowie junge Bindegewebszellen. Diese begleiten an einzelnen Stellen die an der Peripherie der Läppchen eintretenden Aeste der Pfortader in den Acinus selbst. Mit Osmiumsäure behandelte Schnitte lassen schwarz gefärbte Fetttröpfchen in den Kupfferschen Sternzellen erkennen; dieselben fehlen jedoch in den Parenchymzellen der Leber vollständig. Anhäufung von Pigment sowie Vermehrung und Wucherung der Gallengänge findet sich nicht.

In der *Milz* tritt das Pulpagewebe hinter den enorm erweiterten und stark gefüllten Blutgefässen zurück, welche einem cavernösen Gewebe nicht unähnlich die Follikel auseinanderdrängen und comprimiren.

Spärliche Mengen eines eisenhaltigen Pigmentes finden sich in Form runder Kügelchen, scheinbar erstarrte Tröpfchen, um die weiten Gefässe der Pulpa.

Auch auf die *Nieren* erstreckt sich die Hyperämie, und betrifft dieselben gleichmässig, indem sowohl die Schlingen der Glomeruli als auch die zwischen den Harnkanälchen und den Sammelröhren verlaufenden Blutgefässe strotzend gefüllt sind. Die BOWMAN'sche Kapsel ist zumeist abgehoben, im Kapselraum finden sich fädige, körnige geronnene Massen. Die Harnkanälchen sind stellenweise durch die gequollenen und vergrösserten Epithelien verlegt, stellenweise sind sie leicht erweitert und enthalten wie

die BOWMAN'sche Kapsel körnige Massen, die sich zu hyalinen Cylindern vereinigen. Auch in der Niere nehmen die helleren Antheile des Protoplasmas der Epithelien durch Osmiumsäure keine Schwarzfärbung an.

Diesen Versuch, in welchem 1,5 gr. carbaminsaures Ammonium den Tod innerhalb sechs Tage herbeiführte, entspricht den Befunden einer nahezu acuten Vergiftung mit dieser Substanz. Dieselbe ist charakterisirt durch eine Hyperæmie der Leber, der Milz und der Nieren. In der Leber betrifft dieselbe namentlich die Verästigungen der Pfortader, an welche sich eine Vergrösserung und Degeneration der Leberzellen an der Peripherie der Acini mit gleichzeitiger, beginnender Vermehrung des interlobulären Bindegewebes und Einwanderung lymphocytärer Elemente anschliesst. In der Niere fällt ein Theil des Epithels der Harnkanälchen parenchymatöser Degeneration anheim, während die Hyperämie mit einer grösseren Durchlässigkeit der Gefässe einhergeht und Veranlassung gibt zur Ausscheidung einer eiweissreichen Flüssigkeit. Die durch die Härtung ausgefällten Eiweisskörper finden sich als körnig fädige Massen in der BOWMAN'schen Kapsel und verschmelzen in den Harnkanälchen zu hyalinen Cylindern. Die bei weitem stärkste Hyperämie betrifft die Milz, jedoch nur dann, wenn kurze Zeit vor dem Tode das Gift verabreicht wurde. Sind seit der letzten Gabe des carbaminsauren Ammons schon mehrere Tage verstrichen, so findet man in der Milz nur ein mässige Blutfülle. Ich werde noch Gelegenheit haben in einem der folgenden Versuche darauf zurückzukommen.

Versuch II.

Kaninchen, 920 gr., erhält mittelst Schlundsonde 0,4 gr. carbaminsaures Ammonium. Da sein Gewicht in stetigem Sinken begriffen ist, wird einige Tage von einer weiteren Einverleibung des Giftes abgesehen. Am 8. Tage hat sich das Thier so weit erholt, dass sein Körpergewicht 950 gr. beträgt. Es erhält an diesem Tage, sowie am 14., 17. und 20. Tage je 0,5 gr. des carbaminsauren Salzes. Infolge dieser Giftgaben hat das Gewicht des Thieres neuerlich abgenommen, so dass es zu seiner Erholung längerer Zeit bedarf. Als am 51. Tage das Körpergewicht die Höhe von 1100 gr. erreicht hatte, wird mit der Vergiftung fortgesetzt, und zwar werden am 51. und 53. Tage je 0,5 gr. carbaminsaures Ammon verabreicht. Trotzdem hält sich das Körpergewicht auf seiner Höhe und steigt am 57. Tage auf 1110 gr. Da es den Anschein hatte, als hätte sich das Thier an das Gift gewöhnt, steigerte ich die tägliche Dosis auf 0,7 gr., welche ich dem Thiere am 56., 60., 63. und 66. Tage verabreichte. Dabei zeigte sich eine wenn auch nicht bedeutende Abnahme des Gewichtes, welche am 67. Tage kurz vor dem ohne alle Krämpfe eintretenden Tode 1000 gr. betrug.

Die bald darauf vorgenommene Section des Thieres liess eine deutliche, feine Granulirung der Leber erkennen, welche durch Einziehungen entsprechend dem interacinösen Gewebe hervorgerufen wurde. Die Milz ist klein, die Nieren hyperaemisch.

Die histologischen Präparate der *Leber* zeigen eine deutlich Abgrenzung der Leberläppchen, indem dieselben allenthalben von interacinösem Bindegewebe umschlossen sind. Dasselbe erscheint stellenweise kernreich, einem jungen Bindegewebe entsprechend, stellenweise zellarm und fibrös. Wo mehrere solche Septa zusammenstossen, verbreitern sie sich und bilden ein aus Spindelzellen und Bindegewebsbündeln zusammengesetztes Lager, von welchem aus Züge und Ausläufer in die Läppchen vordringen. Dieselben begleiten als spindelige Zellen die Gefässe und schnüren mitunter ganze Antheile von Leberläppchen ab. Jedoch nicht allein von diesen grösseren Lagern von Bindegewebe wächst dasselbe in die Acini ein, sondern auch von dem interstitiellen Gewebe zwischen zwei Läppchen sieht man an zahlreichen Stellen, Sprossen junger Spindelzellen die Verzweigungen der Vena portae in den Acinus begleiten. Die interacinösen Gallengänge sind auch vermehrt, und man sieht ihr proliferirendes Epithel sich in das vermehrte Bindegewebe einsenken, und, indem es zum Theil durch Züge von Spindelzellen abgeschnürt wird, jene Bilder darbieten, die man als neugebildete Gallengänge anzusprechen gewohnt ist. Einlagerungen von Lymphocyten finden sich allenthalben im vermehrten interstitiellen Gewebe, ohne jedoch zu grösseren Complexen, Follikeln, zusammenzutreten. An den Läppchen selbst fällt zunächst eine Differenz in der Färbung zwischen Centrum und Peripherie auf. Letztere erscheint hell, indem die stark vergrösserten, hellen und gequollenen Leberzellen dicht aneinanderliegend kaum einen Platz für die Capillaren zwischen sich erübrigen. Das Protoplasma der peripher im Läppchen gelegenen Leberzellen nimmt kaum eine Färbung an; es erscheint wie wässerig und hell; nur eine Anzahl gröberer Granula nehmen das Eosin auf und liegen zwischen den im Centrum der Zellen gelagerten Kern und dem deutlichen und scharfen Contour der Zelle. Nicht selten führen diese Zellen zwei sich deutlich färbende Kerne. Gegen die Mitte des Acinus nimmt das Protoplasma der Leberzellen den Farbstoff allmählich besser auf, indem die Granula zahlreicher werden, und um die Vena centralis sieht man Leberzellen gelagert, die zwar grösser als normal eine feine Granulirung ihres Leibes zeigen, der sich mit Eosin distinct färbt. Sehr deutlich präsentirt sich diese Differenz in der Tinction der centralen und peripheren Antheile der Leberläppchen an Schnitten, die in Sublimat und Alcohol fixirt wurden. Weniger ausgesprochen ist dieselbe an Präparaten aus Müllerischer Flüssigkeit, welche die starke Schrumpfung der Granula hintenhält.

Die *Milz* zeigt ein ähnliches Bild wie im Versuche I. Es nehmen die enorm erweiterten und gefüllten Blutgefässe fast die ganze Pulpa ein. Auch hier findet sich ein spärliches, eisenhaltiges Pigment in Gestalt feinster Kügelchen in der Umgebung der Gefässe.

Die *Niere* ist hyperaemisch; die Glomeruli erscheinen trotz ihrer Blutfülle kernreicher. Denselben liegt die BOWMAN'sche Kapsel ohne Zwischenraum an. Die Epithelien der Harnkanälchen sind grösser und gequollen, sie verlegen zum grössten Theil die Lumina der Harnwege, welche auch keine hyalinen Cylinder führen. Das Protoplasma der Epithelzellen ist deutlich granulirt. Diese degenerativen Veränderungen des Nierenparenchyms erreichen den schwersten bis zur vollständigen Necrose führenden Grad in den Tubulis contortis.

Auch dieser Versuch, in welchem in 67 Tagen 6,2 gr. carbamin-

saures Ammonium verabreicht wurden, zeigt, dass sich unter der Einwirkung des Salzes Veränderungen in der Leber einstellen, welche einerseits in einer Läsion der peripheren Antheile der Leberläppchen, andererseits in einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, verbunden mit Wucherung der Gallengänge bestehen. Die Schädigung der Leberzellen ist dabei das Primäre; denn sie findet sich auch bei der acuten Vergiftung, für welche der Versuch I als Beleg dient, zu einer Zeit, da das Bindegewebe noch keine deutliche Proliferation zeigt. Die Leberzellen sind grösser und führen nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne oder einen auffallend grossen Kern; ihr Protoplasma dagegen erscheint hell. Mitosen, wie sie MERTENS (2) in seinen Experimenten beschrieben hat, konnte ich in meinen Fällen nicht nachweisen. Dass diese Schädigungen der Leberzellen namentlich die peripheren Antheile der Läppchen betreffen, dürfte damit in Zusammenhang zu bringen sein, dass diese Partien der Acini dem zuführenden Blutstrome zunächst liegen. Die Nierenveränderungen sind rein degenerativer Natur und führen stellenweise zu Nekrose des Epithels.

Versuch III.

Kaninchen, 2100 gr., erhält mittelst Schlundsonde, 0,5 gr. carbaminsaures Ammonium in Wasser gelöst. Am 5. Tage ist sein Gewicht auf 1950 gr. gesunken. An diesem sowie am 7. und 11. Tage werden dem Thiere je 0,5 gr. des Salzes auf gleiche Weise einverleibt. Als am 16. Tage das Körpergewicht auf 1800 gr. gesunken ist, wird auch die Dosis des Giftes auf 0,3 gr. vermindert. Nachdem das Thier am 18. Tage im Körpergleichgewicht sich erhält, wurde die Gabe auf 0,4 gr. erhöht. Trotzdem erholt sich das Thier und wiegt am 20. Tage, an welchem ich zur ursprünglichen Dosis von 0,5 gr. zurückgriff, 1850 gr. Dies hatte zur Folge, das am 22. Tage wieder ein Verlust an Körpergewicht festzustellen war, welcher nach Verabreichung von 0,4 gr. carbaminsaures Ammonium, weiter zunahm, sodass das Thier am 25. Tage nur mehr 1760 gr. wog. Am 27. Tage hatte es sich soweit erholt, dass ich ihm wieder 0,4 gr. des Salzes geben konnte. Am 32. Tage betrug das Körpergewicht 1850 gr. und ich steigerte die Dosis abermals auf 0,5 gr. Diese konnte ich nun am 37. und 44. Tage wiederholen, da das Thier in seinem Gewichte auf 1900 gr. gestiegen war. Nach diesen Gaben trat wieder Abnahme des Körpergewichtes auf, und ich konnte erst am 65. und 67. Tage je 0,5 gr. des Salzes verabreichen. Hierauf nahm das Thier constant ab und erlag 1600 gr. schwer am 74. Tage.

Bei der Obduction erscheint die Leber etwas kleiner und deutlich feingranulirt. Die Milz ist klein, die Nieren hyperaemisch.

Histologisch entspricht in der *Leber* der makroskopischen feinen Granulirung eine deutliche Abgrenzung der Acini durch Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Dasselbe besteht aus Spindelzellen und Lymphocyten, welche allenthalben in grösserer oder geringerer Zahl die Verzweigungen der Vena portae und die Gallen-

gänge begleiten. Ein mehr fibröses Gewebe findet sich grösseren Septen entsprechend und an jenen Stellen, wo mehrere Septa zusammentreten.

Mit der Vermehrung des interlobulären Bindegewebes geht auch eine Vermehrung der Gallengänge einher. Die Leberläppchen erscheinen kleiner und an ihrer Peripherie dringt das Bindegewebe den Capillaren folgend in die Acini selbst ein. Wieder färben sich die centralen Antheile der Läppchen besser, während die Peripherie hell erscheint.

Ganz besonders deutlich ist diese tinctorielle Differenz nach Fixirung in Sublimat. Die helle Färbung an der Peripherie kommt dadurch zustande, dass die vergrösserten Leberzellen in ihrem Protoplasma sich fast gar nicht färben. Um den gut gefärbten Kern liegt der wie wässerig aussehende Zellleib, welcher nur in einzelnen gröberen Granulis und entsprechend seinem äusseren Contour den Farbstoff annimmt. Zwischen diesen hellen Leberzellen sind einzelne auffallend grosse Leberzellen gelegen, deren Protoplasma deutlich granulirt sich gut färbt, und deren Kerne grösser und dunkler erscheinen. Daneben finden sich ausserdem kleine Leberzellen, deren Protoplasma auf einen schmalen Saum, um den erhaltenen Kern reducirt ist. Gegen das Centrum der Acini nimmt diese wässerige Beschaffenheit des Protoplasmas allmählich ab, während die Zahl der färbbaren Granula zunimmt. Gleichzeitig kehren auch die Grössendimensionen der Parenchymzellen zur Norm zurück, wodurch auch die Anordnung zu radiären Bälkchen wieder hervortritt. Um die Vena centralis sieht man jene sich dunkel färbenden Antheile des Lebergewebes, welche nicht verändertem Parenchym entsprechen. Weniger deutlich tritt diese Veränderung an den Leberzellen bei reiner Alcoholfixirung hervor. Es erscheinen dabei die peripheren Elemente stärker geschrumpft, und an der einen Seite der hellen Zellen sieht man einen durch Eosin lichtrosa gefärbten, feuchten Niederschlag sich an die Wand der Zelle anlegen, welche als halbmondförmiger Saum den Kern umgibt. Schon aus diesem verschiedenen Verhalten bei verschiedenen Fixirungsmethoden erscheint es nicht warscheinlich, dass die hellen Räume durch Einlagerung von Fetttröpfen zustande gekommen sind; sie lassen sich auch durch Osmiumsäure nicht darstellen. Dagegen färben sich in den Aesten der Pfortader und im interacinösen Gewebe einzelne grosse Zellen intensiv schwarz. Dieselben präsentiren sich bei der Färbung mit Haematoxylin und Eosin als einkernige Elemente, deren Protoplasma erfüllt ist mit groben Körnern eines dunkelbraunen Pigmentes, welches die Eisenreaction mit Ferrocyankalium gibt. Endlich konnte ich an einigen Schnitten zwei grössere nekrotische Herde sehen, in deren Centrum sich nur mehr Schollen kernloser Parenchymelemente fanden. Gegen die Umgebung grenzen sich diese etwa den vierten Theil eines Acinus einnehmenden Herde durch einen mächtigen Wall von polynucleären Leukocyten ab, von denen ein grosser Theil deutliche Eosinophilie aufweist.

In der *Milz* fehlt die bisher beschriebene hochgradige Stauung in den Gefässen der Pulpa. Es findet sich dagegen eine ganz auffallend grosse Menge eines grob körnigen, zum Theil eisenhaltigen Pigmentes in der Pulpa, welche durch Vermehrung des Stützgewebes dichter erscheint. Die Follikel sind klein und frei von Pigment.

Die *Nieren* zeigen das schon beschriebene Bild, gekennzeichnet durch Hyperaemie und Degeneration. Letztere entspricht die trüben Schwellung, welche namentlich in den gewundenen Harnkanälchen bis zur Nekrose des Epithels führt.

In diesem Versuche wurden innerhalb 74 Tagen 6,5 gr. des Ammonium-

salzes dem Thiere beigebracht. Er entspricht einer chronischen Vergiftung. Neben den schon erhobenen Befunden von vergrösserten und hydropischen Leberzellen an der Peripherie der Acini konnte ich hier auch kleine atrophische und grosse hypertrophische Parenchymelemente beobachten und beschreiben. Ferner sah ich pigmenthaltige Zellen im interacinösen Gewebe und in den Aesten der Pfortader, welche mit den grossen Mengen des in der Milz vorgefundenen Pigmentes in Zusammenhang stehen dürften. Endlich fehlt in diesem Versuche die in den vorangegangen Versuche beschriebene enorme Blutfülle der Milz. In jenen Versuchen erlagen die Thiere 24 Stunden nach der letzten Gabe des Giftes. In diesem Versuche sind seit der Verabreichung der letzten Giftdosis 7 Tage verstrichen und darin dürfte der Grund gelegen sein, dass der Blutgehalt in diesen Versuchen so different ist. Ob der erheblichen Pigmentablagerung ein Zusammenhang mit der auf die Einverleibung des Salzes folgenden hochgradigen Hyperämie der Milz zuzuschreiben ist, will ich nach meinen bisherigen Versuchen nicht entscheiden.

Die in allen Fällen constatirte Veränderung der Leberzellen, welche sich zunächst als eine Art hydropischer Degeneration äussert, gehört der acuten Vergiftung an. Die bei prolongirter Vergiftung geschilderten Veränderungen in der Leber haben eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Processe, der in den Anfangsstadien der Cirrhose beim Menschen beschrieben und von den Franzosen als Foie infectieux bezeichnet wird. Es ist uns zwar nur selten Gelegenheit gegeben, so frühe Stadien dieser Leberkrankung beim Menschen zu beobachten. Diese Versuche bilden eine experimentelle Stütze der von KRETZ (1) vertretenen Lehre vom Umbau der Leber bei der Cirrhose. Auf Grund seiner eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen sieht er in der Cirrhose einen herdweise aufflammenden und wieder ausheilenden Process degenerativer Natur mit eingeschobenen Regenerationen des Parenchyms. Den Beginn verlegt er in kleine Degenerationsherde an der Peripherie der Acini. Gleichzeitig mit der Abschmelzung derselben erfolgt die Regeneration. Aus den oben beschriebenen Veränderungen bei der acuten Vergiftung mit carbaminsaurem Ammonium geht hervor, dass es sich hier um eine primäre Schädigung der Leberzellen an der Peripherie der Acini handelt. Die Leberzellen werden heller, indem sich in ihrem Protoplasma nur ein grobes Netzwerk färbt; gleichzeitig aber sind solche veränderte Leberzellen grösser und führen nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne. Man kann daher mit der einfachen Degeneration der Leberzellen diesen Process allein nicht erklären, sondern man muss neben der Degeneration auch

einen gewissen Grad von Hypertrophie zugeben. Dieselbe ist zum Theil eine Ersatzhypertrophie für die durch die Einverleibung des Giftes in ihrer Function geschädigten Zellen, zum Theil ist sie die Folge der erhöhten Ansprüche, welche an die Thätigkeit der drüsigen Elemente der Leber gestellt werden. Nach unseren jetzigen Anschauungen stellt ja das kohlensaure Ammonium die Vorstufe des Harnstoffes dar, zu welchem es in der Leber umgeprägt wird, um aus dem Organismus ausgeschieden zu werden.

Dass die schwersten Veränderungen sich an der Peripherie der Acini finden, erklärt sich dadurch, dass das per os eingebrachte Gift, nachdem es im Magendarmtrakt zum Theil verändert wurde, durch die Pfortader der Leber zugeführt wird und hier auf die diesem Gefässgebiete zunächstliegenden, peripher im Läppchen gelagerten Leberzellen trifft. An die so hervorgerufenen Veränderungen progressiver und regressiver Natur der Leberzellen schliesst sich fast gleichzeitig, aber doch erst in zweiter Reihe die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, welche schon deutlich ausgesprochen in den prolongirten Versuchen hervortritt. Dieselbe beschränkt sich nicht nur darauf die einzelnen Acini zu umgrenzen, sie dringt auch in das Innere der Läppchen ein, indem sie den capillaren Verzweigungen der Vena portae folgt. Dabei füllt sie nicht nur die durch den Ausfall zugrunde gegangener Leberzellen entstandenen Lücken aus, sondern sie trennt auch einzelne Randpartien des Lobulus ab, welche dann ohne Centralvene als Leberinsel sich präsentiren. Dadurch sind auch alle jene charakterischen Merkmale des Umbaues der Leber wie sie Kretz bei der menschlichen Cirrhose beschrieben hat, gegeben. Durch die Vergrösserung der peripher im Acinus gelegenen Leberzellen sowohl, als auch durch das einwachsende Bindegewebe ist die radiäre Anordnung der Leberzellen und der Capillaren im Acinus gestört. Dieselbe fehlt vollends in jenen Granulis, die abgeschnürten Antheilen von Läppchen entsprechen und einer centralen Vena entbehren.

Die Läsionen der Niere bestehen in parenchymatöser Degeneration, die bis zur Nekrose sich steigern kann, und in Hyperämie. Rovighi erwähnt noch Veränderungen an Ganglienzellen; auf diese kann ich hier nicht eingehen, da dieselben nicht in das Bereich der uns hier beschäftigenden Frage gehören. Ich möchte nur das eine hervorheben, dass obwohl ein Theil meiner Versuchsthiere, denen ich das carbaminsaure Ammonium per os beigebracht hatte, unter meinen Augen der Vergiftung erlag, ich niemals klinisch Symptome beobachten konnte, welche eine Aehnlichkeit mit denen bei Urämie dargeboten hätten, welche Erkrankung Rovighi

auch als Wirkung der Carbaminsäure anzusehen geneigt ist. Bei subcutaner Einverleibung des Salzes sah ich zunächst tonisch-klonische Krämpfe auftreten, dabei bestand Dyspnoe und Bewusstlosigkeit. Auch Steigerungen bis zu tetanischen Krämpfen konnte ich auf diese Art der Application des Giftes beobachten. Die Krämpfe und die oben geschilderten klinischen Symptome traten aber auch auf, wenn ich statt des carbaminsauren Ammoniums kohlensaures Ammonium in Wasser gelöst unter die Haut der Versuchsthiere spritzte.

Die eingangs ausgesprochenen Bedenken dagegen, dass das carbaminsaure Ammonium als solches es ist, welches auf die Leber wirkt, musste nun auch noch durch Experimente bewiesen werden und zu diesen Behufe habe ich einer Reihe von Kaninchen per os kohlensaures Ammonium verabreicht in der Erwartung, dass dasselbe dieselben Wirkungen ausüben werde, wie die Verabreichung von carbaminsaurem Ammonium. An dem folgendem Beispiele, welches einer subchronischen Vergiftung entspricht, will ich die beobachteten Veränderungen schildern.

Versuch IV.

Kaninchen, 3500 gr., erhält per os mittelst Schlundsonde 0,5 gr. kohlensaures Ammonium in wässeriger Lösung. Am 10. Tage ist sein Korpergewicht auf 3350 gr. gesunken, am 14. Tage weiter auf 3250 gr. An diesen beiden Tagen verabreichte ich dem Thiere je eine Gabe von 0,5 gr. des Salzes. Als das Thier am 22. Tage stirbt, findet sich bei der Obduction die Leber leicht fein gekörnt und hyperaemisch. Die Milz ist von normaler Grosse blutreich, die Nieren erscheinen dunkelroth.

Bei der histologischen Untersuchung der *Leber* zeigt sich eine deutliche Füllung der centralen Venen und der Verzweigungen der Pfortader. Die Grenzen der Läppchen sind auffallend deutlich, indem allenthalben zwischen den Acinis ein wenn auch spärliches Bindegewebe sich findet. Dasselbe ist aufgebaut aus Spindelzellen mit eingelagerten, spärlichen Lymphocyten und beschränkt sich nicht nur auf das Gebiet zwischen den einzelnen Läppchen, sondern dringt auch in Form feinster Züge in die Peripherie derselben ein. Während die um die Centralvenen, gelegenen Leberzellen radiär angeordnet, sich in Protoplasma deutlich färben und durch die Compression der erweiterten Capillaren kleiner erscheinen, sind die an der Peripherie der Acini gelegenen Leberzellen grösser, im Protoplasma hell, und enthalten nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne, grossentheils aber einen grossen Kern. Angrenzend an grössere interlobuläre Septa, sieht man an mehreren Stellen eine diesen entlang verlaufende Reihe grosser Leberzellen, welche in ihrem Zusammenhange vom übrigen Acinus gelöst erscheinen und dem Bindgewebe wie ein einfacher Epithelsaum aufsitzen. Das Protoplasma der Leberzellen ist leicht gekörnt, und lasst einen verschieden hohen Grad parenchymatöser Degeneration erkennen, welche an einzelnen Stellen, die zerstreut in den Läppchen liegen, bis zur Nekrose kleiner Gruppen von Leberzellen geführt hat. Solche Herde sind sehr klein und betreffen nur wenige Leberzellen. In denselben sieht man junges Bindegewebe und Leukocyten, sowie die Reste der abgestorbenen Leberzellen als hyaline Schollen.

Die *Milz* ist leicht hyperaemisch und enthält in der Pulpa um grössere Gefässe ein spärliches zum Theil eisenhältiges, grobkörniges Pigment. Die Follikel zeigen keine Veränderung.

Einen hohen Grad von Hyperaemie erreichen die *Nieren*. Die Schlingen der Glomeruli sind prall mit Blut gefüllt und der Raum zwischen ihnen und der abgehobenen BOWMAN'schen Kapsel enthält geronnene Massen, welche sich als körnigfädiger Inhalt in die erweiterten Harnkanälchen fortsetzt. Das Epithel ist in schwerer parenchymatöser Degeneration und erfüllt als Detritus abgestossener und nekrotischer Zellen das Lumen der Sammelröhren.

Die Verabreichung von 1,5 gr. kohlensaures Ammonium hat in diesem Versuche in 22 Tagen zum Tode des Thieres geführt. Die beschriebenen Veränderungen sind die gleichen, die ich auch in anderen Versuchen mit dieser Substanz beobachten konnte. Sie sind charakterisirt in der Leber durch eine gleichzeitige Degeneration und Regeneration der Zellen namentlich an der Peripherie der Acini. Dazu kommt noch eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, welches die einzelnen Läppchen allenthalben scharf abgrenzt. In den Nieren kommt es zu parenchymatöser Degeneration der Epithelien, welche oft schwere Grade erreicht. Vergleicht man nun diese Befunde mit denen bei Einverleibung des carbaminsauren Ammons so sind dieselben identisch. In beiden Fällen sehen wir in der Leber einen Process sich entwickeln, der mit der menschlichen Cirrhose eine Analogie besitzt und sich durch Degeneration, Hypertrophie und Regeneration an den Leberzellen, durch Wucherung und Vermehrung des Bindegewebes und der Gallengänge im interstitiellen Gewebe auszeichnet.

Nachdem in den beiden Versuchsreihen zwei Salze zur Anwendung gelangten, welche Verbindungen einer Base mit zwei verschiedenen Säuren darstellen, stehe ich nicht an, die Base als diejenige Substanz anzusehen, auf welche die Veränderungen im Organismus zurückzuführen sind, und messe der an die Base gebundenen Säure eine nur nebensächliche Bedeutung zu. Da nun die beobachteten Läsionen bei Anwendung der carbaminsauren Ammoniums die gleichen sind, wie bei Anwendung des kohlensauren Ammoniums, so darf wohl auch der eingangs gemachte Einwand, dass die Carbaminsäure infolge ihrer bekannten chemischen Labilität, auf welche schon wiederholt aufmerksam gemacht wurde, gar nicht als solche bei der Einverleibung durch den Darmtrakt auf die Leber zur Wirkung gelange, als richtig angenommen werden und es sind die Versuche, die mit carbaminsaurem Ammon angestellt sind, denen mit kohlensaurem Ammonium gleich zu setzen.

Dass die Ammoniumsalzverbindung es ist, welche schädigend auf die

Leberzelle wirkt, habe ich noch auf einem anderen Wege nachzuweisen versucht. Ich habe die überlebende Kaninchenleber mit dem Blute des Thieres durchspült. Zu diesem Behufe wurde das Blut mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und 0,5 gr. der erwähnten Salze zugesetzt. Nachdem ich die künstliche Durchblutung durch eine Stunde ausgeführt hatte, wurden Stücke der Leber der histologischen Untersuchung unterzogen. Hierbei fand sich wieder jene Aufhellung und wässerige Beschaffenheit des Protoplasmas der Leberzellen, welche ich in den Befunden meiner Thierexperimente wiederholt beschrieben habe. Diese Veränderungen an den Leberzellen wäre demnach als eine unmittelbare Folge der Einwirkung der Ammoniumgruppe anzusehen und als acut sich auf die Einverleibung des Giftes ausschliessende aufzufassen.

Bei der Zusammenstellung meiner übrigen Experimente behufs Erzeugung von Leberläsionen werde ich noch Gelegenheit nehmen auf diese Versuche zurückzukommen. Durch die Anführung dieser Beispiele will ich nur die irrthümlich der Carbaminsäure zugeschriebene Bedeutung in der experimentell erzeugten Lebercirrhose dahin richtig gestellt haben, dass bei Vergiftungen mit carbaminsaurem Ammonium nicht die Carbaminsäure der wirksame Bestandtheil der Verbindung ist. Die Organveränderungen die wir dabei beobachten, namentlich die der menschlichen Cirrhose so ähnliche Veränderung der Leber, sind Folge der Wirkung der in dem Salze enthaltenen Ammoniumgruppe. Dieselben sind gleich, ob man dem Thiere carbaminsaures oder kohlensaures Ammonium per os verabreicht. Und diese Thatsache findet ihre Erklärung in der grossen Labilität des carbaminsauren Salzes, welches in den Darmtract eingebracht zum kohlensauren Salze wird. Als solches gelangt es in die Leber und wirkt auf dieselbe genau so, als wäre das kohlensaure Ammonium von Anfang des Versuches zur Verwendung gelangt.

Litteratur.

(1) KRETZ : *Ueber Lebercirrhose.* Wiener klinische Wochenschr., XIII, 1900.

(2) MERTENS : *Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool.* Etude expérimentale de la cirrhose du foie. Arch. intern. de Pharmacodynamie, II, 1895.

(3) ROVIGHI : *Antointossicazioni e cirrhosi epatica.* IX. Congr. der italienischen Gesellschaft für innere Medicin. Turin, 1898.

(4) ROVIGHI e PORTIOLI : *L'azione dell acido carbamico sull organismo.* Ricerche sperimentale. Il. MORGAGNI, 1899.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut

VON

HERMANN EPPENSTEIN,
approb. Arzt.

Als NAGEL(1) das Strychnin zur Behandlung von Sehnervenleiden vorschlug, gab er als Applicationsart die subkutane Injection der Strychninlösung an der gleichseitigen Schläfe an. Diese Anwendungsweise wurde auch noch später von den Augenärzten beibehalten, indem man offenbar fast allgemein von der Ansicht ausging, dass das Strychnin irgendwie direkt von der Schläfe aus an das benachbarte Auge gelange, die von ihm hervorgerufene Erhöhung der Sehschärfe und Vergrösserung des Gesichtsfeldes (v. HIPPEL(2)) also eine wesentlich lokale oder besser regionäre Wirkung darstelle.

Da, wie FILEHNE(3) bewies, die Strychnin-Einwirkung, wenn auch vielleicht nicht ausschliesslich, in der Netzhaut liegt, so könnte man freilich bei der Wirkung der Strychnin-Injektion auf die Funktion des benachbarten Auges an einen regionären Transport denken; andererseits ist die Wahrscheinlichkeit nicht sehr gross, dass (1/2—1 c.c.) einer

(1) NAGEL : *Die Behandlung der Amaurosen und Amblyopien mit Strychnin.* Tübingen, 1873.

(2) v. HIPPEL : *Ueber die Wirkung des Strychnins auf das normale und kranke Auge.* Berlin, 1871.

(3) W. FILEHNE : *Zur Beeinflussung der Sinne, insbesondere des Farbensinnes und der Reflexe durch Strychnin.* Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83, S. 369, ff.

1 2 % Strychninus nitr.-Lösung auf diesem über 2 centim. langen und mit Bindegewebsbarrieren versehenem Wege entgegen dem Lymphstrom bis zur Netzhaut hindurch diffundierte bezw. filtrierte, ohne inzwischen der Resorption in diesem gefässreichen Gebiete anheimzufallen.

Dem experimentellen Versuche, die Frage zu lösen, ob unsere Strychnin-Injektion wesentlich eine regionäre oder resorptive Wirkung hervorbringt, stehen verschiedene Methoden zu Gebote, zunächst exakte Gesichtsfeld-Messungen.

Im Gegensatz zu den Angaben NAGEL's fand FILEHNE (1) : Die Strychnin-Injektion an der Schläfe des Menschen ruft eine in beiden Augen gleichmässige Erweiterung des Gesichtsfeldes hervor oder wenigstens am gleichseitigen Auge nicht öfter eine solche als am entgegengesetzten und dies auch, wenn man die gleiche Dosis an einer anderen Körperstelle subkutan beibringt.

Danach muss man wohl annehmen, dass die Gesichtsfelderweiterung infolge von Strychnin-Injektion an der Schläfe ausschliesslich auf resorptivem Wege zu Stande gekommen ist. Nun ist bei der Verwertung von Gesichtsfeld-Befunden stets der Einfluss der Suggestion und überhaupt die Unsicherheit von Resultaten, die auf subjektiven Warhnehmungen beruhen, zu beachten. Und wenn auch in FILEHNE's Versuchen, wie die in bez. auf regionäre Wirkung negativen Resultate zeigen, keine Suggestion stattgehabt hatte, so war es doch vielleicht wünschenswert, eine Versuchsmethode anzuwenden, die an objektiven Resultaten erkennen liess, ob bei subkutaner Injection an der Schläfe eine regionäre Wirkung statthat.

Durch objektive Befunde suchte VINCI (2) an Tierexperimenten die Frage zu lösen.

Er injicierte Hunden und Kaninchen eine Salzlösung unter die Schläfenhaut, die dann ev. leicht am herausgenommenen Bulbus oder im Bindehautsack oder im Kammerwasser des Auges durch eine chemische Farbenreaktion nachweisbar sein sollte. Zeigte sich nun die betreffende Reaktion an dem Auge der injicierten Seite ausschliesslich bezw. stärker oder zeitiger als an dem andern, so musste die Lösung auf regionärem Wege an oder in dieses Auge gelangt sein. Im Prinzip lässt sich gegen diese Methode kaum etwas einwenden. Da der Autor keinen Unterschied in den Versuchsergebnissen zwischen Hund und Kaninchen bei gleicher

(1) Loc. cit.

(2) VINCI : *Sulla diffusione all' occhio di alcune sostanzo iniettate alle tempia.* Palermo, 1902: Mitteilungen auf dem V. internationalen Congress für Physiologie. Turin, 17—21 September 1901.

Dosierung anführt, so habe ich zur Nachprüfung und Kritik hauptsächlich das Kaninchen benutzt, zumal meine Vorversuche an diesem z. T. negativ waren und in diesem Falle das kleinere Tier bei gleichen Dosen die grössere Beweiskraft besitzt.

Als Schläfe fasst man beim lebenden Kaninchen wohl am ehesten die Gegend zwischen dem med. und lat. Ohrlöffelansatz und dem Orbital-Rand auf; von letzterem etwa 1—1 1/2 centim. entfernt kam die Kanülenspitze in dieser Gegend zu liegen, die von aussen als flache Einsenkung zu palpieren ist.

Der subcutane Weg von hier nach der Augenhöhle ist durch mässig festes Bindegewebe versperrt, das, dem lig. canthi ext. des Menschen entsprechend, vom äusseren Augenwinkel nach dem Orbitalrand zieht. Die Straffheit des subcutanen Gewebes in der Schläfengegend ist relativ hoch: nach meinen Versuchen muss der Flüssigkeitsdruck über doppelt so hoch sein, als in der Scheitelgegend, damit in beiden Fällen in der Zeiteinheit eine gleiche Menge einfliesst. Je grösser aber die Spannung im subcutanen Gewebe, um so höher der Druck, mit dem die subcutan injicierte Flüssigkeit mechanisch durch Gewebs-Lücken und-Spalten hindurchgepresst wird.

Spielt dies physikalische Moment bei der Injection von 1/2—1 c.c. an der Schläfe des Menschen (mehr pflegt man hier nicht zu injicieren), auch nur eine geringe Rolle, so wird man jedenfalls bei einem Vergleichs-Versuche am so viel kleineren Kaninchenschädel die Flüssigkeitsmenge und dadurch den Druck nicht steigern können, ohne in den Versuchsbedingungen damit wesentlich abzuweichen.

Da ausserdem der Weg von dem Schläfen-Injektions-Punkt bis zur Augenhöhle des Kaninchens etwa halb so lang ist als der entsprechende am Menschen, so kann man im Tierversuch auch die Concentration der betr. Lösung gegenüber der bei der Strychnin-Injektion verwandten (1/2 %) nicht viel steigern, ohne damit der Diffusion des betreffenden Salzes einen unberechtigt weiten Spielraum zu gewähren.

Also entsprechende Flüssigkeitsmenge und Concentration sind die Vorbedingungen, wenn man die Resultate von Vinci's Untersuchungsmethoden auch auf die am Menschen geübte Strychnin-Injection anwenden will.

Erfüllt Vinci diese Vorbedingungen?

Indem er, wie er am Anfang seiner Arbeit erklärt, es für eine sichere Thatsache hält, dass nur das benachbarte Auge bei der Schläfen-Injektion durch Strychnin beeinflusst werde, liegt ihm nur daran zu beweisen, dass wirklich eine lösliche Substanz, an der Schläfe injiciert, an und in das

entsprechende Auge gelangen könne, ehe sie vom Körperkreislauf dahin gebracht würde. Um dies Ziel zu erreichen, braucht er freilich kein Mittel zu scheuen. Nach Injektion von grossen, stark concentrierten Flüssigkeitsmengen an der Schläfe, gelingt es ihm, nach einiger Zeit die Substanz am temporalen Teil des entsprechenden Bulbus chemisch nachzuweisen; aber was will das für die Wirkungsart der ärztlichen Strychnin-Injektionen am Menschen sagen, wenn VINCI hier 2—5 × so grosse Flüssigkeitsmengen mit 4—25 × so starker Concentration auf einem kleineren Wirkungsfeld verwendet; und doch glaubt er damit die regionäre (lokale) Wirkung der Strychnin-Applikation erwiesen zu haben; dabei giebt er als Beförderungskraft stets nur die Diffusion an, ohne an die grob physikalische Druckkraft zu denken, die derart grosse Flüssigkeitsmengen von dem elastischen Gewebe empfangen.

Bei Nachprüfung und experimenteller Kritik wandte ich der Einheitlichkeit halber stets die auch von VINCI benutzte und im Befund abgebildete Violet-Reaktion von salicylsaurem Natrium mit Eisenchlorid an, zumal da der Autor bei seinen Versuchen keinen Unterschied in der Verwendbarkeit seiner verschiedenen Farbenreaktionen erwähnt. Die Injection an der Kaninchenschläfe hat übrigens mit grosser Vorsicht zu erfolgen; die Tiere sind in dieser Gegend, besonders gegen Einspritzung grösserer Flüssigkeitsmengen, recht empfindlich und bei einiger Unruhe des Tieres dringt die Nadel der Injektions-Spritze leicht bei den engen räumlichen Verhältnissen in oder durch die Maschen des bindegewebigen Septums, das oben geschildert wurde : ein Teil der Flüssigkeit fliesst direkt in die Augenhöhle und dann erhält man (natürlich) an Orbita und Bulbus im lateralen Abschnitt ein Violet von schönster Farbenpracht, die etwa den von VINCI als klassisch abgebildeten Versuchen entspricht. Auch die Enucleation des Bulbus muss mit Vorsicht erfolgen. Jedes Herumwühlen im Orbitalfett verbreitet künstlich die ev. vorhandene Salzlösung und bringt sie aus tieferen Teilen an die Oberfläche der Orbita und an den Bulbus selbst heran. Dass Hände und Instrumente bei der Enucleation frei von der gesuchten Lösung sein, bzw. gehalten worden müssen, ist ja selbstverständlich.

In seiner ersten Versuchreihe injiciert VINCI 0,1—0,5 gr. der betr. Substanz und zwar in nicht weniger als in 2—5 c.c. Wasser unter die Schläfenhaut und tötet das Tier nach 1/2—1 Stunde. Enucleirte er jetzt den Bulbus der injicierten Seite, so wurden die äusseren 2/3 von Bulbus und Orbita durch das Reagens entsprechend gefärbt; als Musterbeispiele führt er Versuche an, in denen er die, wie er selbst sagt, starke Dosis von

0,3—0,5 gr. in 3—5 c.c. Wasser injicierte und die Enucleation nach 1/2—3/4 Stunden vornahm. Dasselbe Resultat erhielt er auch am toten Tiere, was freilich durch Wegfall des Lymph- und Blutstromes und infolge der veränderten Diffusionsqualitäten mit den Verhältnissen am lebenden Menschen noch weniger in Vergleich zu setzen ist.

Aber auch den positiven Befund der ersten Versuchsreihe VINCI's konnte ich am lebenden Kaninchen nur teilweise bestätigen, wenn ich auch 0,5 Na. salic. in 5 c.c. Wasser gelöst injicierte und bis zur Enucleation fast eine Stunde wartete, wo dann um die Injektionsstelle herum noch die primäre Anschwellung des Flüssigkeitsdepots sichtbar bezw. tastbar war; auch dann konnte ich unter Beobachtung oben erwähnter Vorsichtsmassregeln bei Injektion und Enukleation die Violet-Reaktion nur in (den lateralen Teilen) der *Orbita* und des peribulbären Fettgewebes erhalten. Erst bei noch stärkeren Concentrationen der Injectionsflüssigkeit zeigte der Bulbus selbst, also die Aussenfläche der Sklera unter einer grossen Anzahl von Versuchen in einem einzigen Falle — und auch hier nicht ganz sicher — die Violet-Reaktion mit Eisenchlorid; auf dieses Verhalten des Bulbus werden wir noch unten bei Besprechung der 3ten Versuchsreihe VINCI's zurückzukommen haben.

Seine zweite Versuchsreihe beruht auf der Reaktion von Jodkalium-Lösung mit pulverisiertem Calomel. Je nach der Menge der Substanzen und dem Grade der Durchmischung entsteht dabei durch Bildung von Quecksilber-Jodür eine gelbliche und mehr oder minder zeitig eine grünlich-schwärzliche Färbung des Calomels. Vom Jodkalium injiciert VINCI wiederum 0,5 gr. in 4 c.c. Wasser gelöst, unter die Schläfenhaut und pulvert reichlich, ohne Dosierung Calomel in die Bindehaut-Säcke. Die charakteristische Reaktion tritt auch in dem Auge der nicht injicierten Seite auf, in dessen Nähe sich Jodkali *nicht* befindet : folglich ist es durch Resorption in die Thränendrüsen bezw. in die Conjunctiven gelangt, die es jetzt, zumal durch das Calomel gereizt, absondern, wobei es übrigens durch die Bildung von Quecksilberjodür zu starker entzündlicher Reizung und Schwellung der Conjunctiven kommt. Nun tritt bei Vinci der gelbliche Farbenton im Auge der injicierten Seite 5—10 Minuten, und ebenso die grünliche Verfärbung des Calomels etwa 15 Min. früher auf, als die entsprechenden Vorgänge am andern Auge; nach meiner Beobachtung erscheint die Gelbfärbung etwa gleichzeitig, nimmt aber auf der Seite der Injektion intensiver zu und wird, wie bei VINCI, früher schwarz-grün, als auf der anderen Seite. Dies spricht dafür, dass zuerst die Quecksilberjodürbildung beiderseits gleichmässig beginnt, also zunächst beiderseits eine

resorptive Erscheinung ist. Die sich dann entwickelnden entzündlichen Erscheinungen können aber, als pathologisch für unsere Betrachtungen nicht herangezogen werden.

Wie dem aber auch sei : der allmähliche Eintritt der Farbenreaktion, der nicht genau abzuwägende Einfluss der entzündlichen Reizung machen diese Methode jedenfalls ungeeignet für eine Entscheidung der strittigen Frage.

Noch ungeigneter für diesen Zweck, weil in ihren Resultaten äusserst unsicher, ist aber die dritte Versuchsreihe.

Hier will VINCI zeigen, dass seine an der Schläfe injicierten Salzlösungen auf regionären Wegen auch wirklich bis in das Innere des Auges eindringen. Wiederum injiciert er unter die Schläfenhaut 0,5 gr. Na. salicyl. in 4 c.c. Wasser gelöst und sucht dies nach 1/2—3/4 Stunden im Kammerwasser durch seine Violet-Reaktion mit Eisenchlorid nachzuweisen; nun aber erhält man in Kammerwasser des anderen Auges ebenfalls die Reaktion und da hier kein Salicylat in der Nähe des Bulbus vorhanden ist, so muss der Blutkreislauf es nach resorptiver Aufnahme von der Schläfe her hierher gebracht haben : sei es nun mit direkter Abscheidung aus den Gefässen des Ciliarkörpers, u. s. w., sei es durch primäre Abscheidung aus den Thränendrüsen analog dem Jodkalium der 2. Versuchsreihe und erst secundärer Rückresorption bezw. Diffusion in die vordere Kammer oder endlich auf beiderlei Weise.

VINCI muss also, um zu erweisen, dass die Salzlösung wirklich regionär in das Innere des entsprechenden Auges gelangt ist, in dessen Kammerwasser die Farben-Reaktion zu einer Zeit schon erhalten, wo sie in dem des anderen Auges noch nicht vorhanden ist, indem er erwartet, dass der direkte Weg einen rascheren Transport gewährt, als Resorption, Kreislauf und die dann erst irgendwie erfolgende Abscheidung ins Kammerwasser.

Dieser Nachweis gelingt ihm bei der bisherigen Versuchsanordnung nicht : zu welchem Zeitpunkte er auch die Kammern punktiert, er erhält entweder gar keine oder schon auf beiden Seiten die characteristische Reaktion mit dem Kammerwasser. Dies kann uns aber kaum Wunder nehmen; auch nachdem er zwecks genauerer Controlle jeden Moment zu öffnende Dauerkanülen in die vorderen Kammern eingeführt hat, bekommt er im Eintritt der beiderseitigen Reaktion nur eine Zeitdifferenz von 3 Minuten, wenigstens nach dem einzigen darüber veröffentlichten Protokoll, und wenn auch der Autor im Text angiebt, dass in andern Versuchen die Differenz um zwei Minuten grösser war, so sind doch

solche Zeitunterschiede bei einer vorherigen Beobachtungsdauer von gegen 40 Minuten nicht sehr beweiskräftig; schon 6 Minuten nach dem Beginne der ersten Reaktion ist aber nach VINCI's Versuchsprotokoll die Reaktion beider Kammerwasser von gleicher Intensität; sollte man bei der feinen Abstufbarkeit dieser Farbenreaktionen nicht erwarten, dass dasjenige Kammerwasser, das auf zweierlei Wegen seine Salzlösung bezogen hätte, nach 6 Minuten auch eine stärkere Reaktions-Färbung zeigen müsste? Es sei denn, dass die regionär transportierte Salzmenge so winzig wäre, dass sie einen nur zeitlichen und noch dazu so kleinen Unterschied hervorzurufen vermag.

Aber selbst dieses Zugeständnis ist nach VINCI's Versuchsanordnung noch nicht einwandsfrei : wenn, wie oben erwähnt, das Kammerwasser beider Augen seine aus dem Kreislauf erhaltene Salzmenge nicht diesem direkt, sondern, — wenn auch nur zum Teil, — dem Thränensekret zu verdanken hat, so fragt sich, ob dieses auf der injicierten Seite nicht etwa reichlicher produciert wird : das ist aber bei der starken Reizung von Trigeminus-Fasern durch die grosse subcutane Flüssigkeits- und Salzmenge wohl vorstellbar, wofür auch das Zukneifen des benachbarten Auges spricht, ein Symptom, das die Versuchstiere während und nach der Injection oft gezeigt haben.

Uebrigens ist es ausserdem noch nach meinen Beobachtungen nicht wahrscheinlich, dass die von VINCI an der Schläfe injicierten 0,5 gr. Salz in 4 c.c. Flüssigkeit gelöst ins Augeninnere auf regionärem Wege gedrungen sein sollten; zunächst fiel es in dieser Beziehung auf, dass in fast keinem der betreffenden Versuche, in denen das Kammerwasser die Violet-Reaktion zeigte, die Aussenfläche des Bulbus (Sklera), die gesuchte Reaktion darbot, während man eine solche zurückbleibende Imbibition doch als Zeichen einer stattgehabten regionären Durchwanderung erwarten durfte. Freilich könnte man dies in Analogie setzen zu folgendem : Wenn man eine Natr. salicyl. Lösung, die trotz äusserster Verdünnung eben noch die Violet-Reaktion in verdünnter Eisenchloridlösung zeigt, auf Filtrierpapier bringt, das mit letzterem befeuchtet ist, so erhält man die Reaktion nicht mehr. Andererseits aber kann man einen herausgenommenen Kaninchen-Augapfel 1 Stunde lang in einer Na. salicyl. Lösung 1 : 10000 die noch eine sehr deutliche Reaktion gewährt, liegen lassen, ohne dass hernach das Kammerwasser, übrigens auch nicht die Aussenfläche der Sklera nach kurzen Abspülen, die Farbenreaktion zeigte, während in einer Lösung 1 : 1000, wo dann die Reaktion im Kammerwasser auftritt, auch der Bulbus selbst dieselbe deutlich zeigt; endlich hat ja erst jüngst

WESSELY(1) an lebenden Kaninchen gezeigt, wie wenig Salzlösung in die vorderere Augenkammer eindringt, selbst wenn man sie direkt unter die Conjunctiva bulbi injiciert.

Zur exakteren Prüfung der 3ten Versuchsreihe VINCI's (Controlle der angeblich regionären Ueberwanderung ins Kammerwasser durch Dauerkanülen) habe ich mich bemüht, zu verhindern, dass während einer Stunde nach der Injektion eine Salicyl-Reaktion der Kammerwasser auf resorptivem Wege zu stande käme. Dies glaube ich durch die beiderseitige Unterbindung der Carotis communis erreicht zu haben. Denn nach meinen Versuchen ist der Collateralstrom (durch den Circulus arteriosus) dann offenbar nicht stark genug, um in einer Stunde so viel Salz in die betreffenden Augenteile zu führen, dass die Reaktion des Kammerwassers positiv würde. Dies zeigte sich an mehreren Parallelversuchen mit freien und unterbundenen Carotiden, wobei sogar die unter der Bauchhaut injicierte Salzmenge doppelt so gross war (1 gr. in 5 c.c. H_2O) als bei VINCI : bei unterbundenen Carotiden blieb die Reaktion nach einer Stunde aus, während sie im anderen Falle, bei so grosser Salzmenge stets, zu dieser Zeit eingetreten war.

Injicierte ich nun eine eben so grosse und eben so stark concentrierte Na. salicyl. Lösung unter die Schläfenhaut eines Kaninchens, so fiel mehrmals ebenfalls beiderseitig die Reaktion des Kammerwassers nach 1 Stunde negativ aus; einmal freilich zeigte das Kammerwasser auf der Seite der Injection und zwar nur auf dieser die Reaktion; dabei reagierte auch das Gewebe der Sklera selbst : hier also, bei dieser ungeheuren Concentration und grossen Flüssigkeitsmenge, scheint, zumal bei der Behinderung des Kreislaufs und damit auch der Resorption die Grenze (beim Kaninchen) nun endlich gefunden zu sein. Hier käme mitunter ein wirkliches, sicher nur regionäres Ueberwandern ins Augeninnere vor.

Soviel zur Kritik der VINCI'schen Methoden und Versuchsbefunde. Wie weit letztere richtig oder unrichtig sein mögen, sie beweisen uns kaum etwas neues; denn dass es mechanisch gelingen müsse, grosse Quantitäten von Flüssigkeit weit fortzutreiben und dass diese dann, wenn stark concentriert, in Diffusions-Verkehr mit den anderen Geweben treten können, das ist selbstverständlich; für die Frage der resorptiven oder regionären Wirkung bei therapeutischer Anwendung des Strychnins beweist das nichts. Was die Steigerung der dabei verwandten Flüssigkeits-

---

(1) K. WESSELY : *Experimentelles über subconjunctivale Injektionen.* Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung lokaler Reize. Deutsch. medic. Wochenschr., 1903, Nr 7 und 8.

menge und Concentration auf sich hat, ersieht man, wenn man diese beiden Faktoren, von denen keiner bei der ärztlichen Strychnin-Applikation wesentlich gesteigert werden kann, hier im Versuche einzeln variiert, also zuerst bei Flüssigkeitsmenge von 1 c.c. (mehr pflegt man an der Schläfe nicht zu injicieren) die Concentration, und dann bei einer Concentration von 1—2 % (therapeutisch 1/2 %) die Flüssigkeitsmenge steigert, bis eine regionäre Wirkung erzielt ist. Zu diesem Verfahren eignet sich nur die Anordnung der ersten Versuchsreihe VINCI's, da nur sie einfache und einwandfreie Befunde darbietet.

Nach Injection von 1 c.c. Flüssigkeit mit steigendem Gehalt an Na. salicyl. zeigte sich (am Kaninchen) nach 1/2—3/4 Stunden auch bei starken Concentrationen an Orbita und Bulbus Aussenfläche keine Reaktion. Präparierte ich dann vorsichtig die Schläfenhaut von den Augenseite her ab, so färbte die Reaktion das Unterhaut-Bindegewebe bis an den Orbitalrand heran. Dieser Befund ergab sich auch noch bei einer Concentration von 50 %, nur dass hier vielleicht die tiefsten Schichten der lateralen Orbita (Periost) die Reaktion bereits darboten.

Umgekehrt lässt sich die Flüssigkeitsmenge bei Injektionen von 1—2 % Lösungen steigern, ohne dass diese in der Orbita nachweisbar würden. Die Salicyl-Reaktion auf Eisenchlorid dehnt sich dann im subkutanen Gewebe weithin über Kopf- und Gesichtsschädel auch längs des Orbitalrandes (des entsprechenden Auges) hin aus, ist aber in der Orbita selbst nicht zu erhalten. So erhielt ich selbst 1 Stunde nach Injection von 10 c.c. Na. salicyl. (1 %), einer für die Kaninchen-Schläfe ungeheuren Flüssigkeitsmenge, keine Reaktion in der Augenhöhle.

Also erst wenn man beide Faktoren, die bei der regionären Wirkung eines an der Schläfe des Menschen injicierten Arzneistoffes in Betracht kämen, Concentration und Flüssigkeitsmenge, vergrössert, erhält man mehr oder minder die Befunde VINCI's, und ein Ergebnis, wie in seinen colorierten Abbildungen, erst dann, wenn beide Einflüsse ins Ungeheuerliche gesteigert werden.

Ich habe deshalb, da im Tierversuch ein Nachweis des Strychnins selbst sich zu schwierig gestalten dürfte, zum Ersatz dieses für unsere Zwecke das Atropin gewählt, dessen Wirkung (auf die Pupillenweite) beim Kaninchen schon bei einer Concentration und Flüssigkeitsmenge objektiv gemessen werden kann, wie sie den Verhältnissen bei der therapeutischen Strychnin-Injektion am Menschen ungefähr entspricht; als zweiter Vorteil des Atropins muss die Nachbarschaft der Ziele, d. h. der Angriffspunkte beider Mittel im Auge gelten : denn, wenn überhaupt auf direktem Wege

von der Schläfe her, würden unter sonst gleichen Bedingungen zwei Lösungen wohl auf demselben Wege und etwa zu gleicher Zeit an der Netzhautperipherie und andererseits an den Oculomotoriusendigengen in der Iris anlangen.

Bei Atropin-Einwirkung von der Schläfe her müsste sich, falls ein regionäres Hingelangen von Arzneistoffen überhaupt in Betracht kommt, die Pupille der betreffenden Seite allein oder jedenfalls mehr erweitern als die der anderen Seite, da ja dann in dem einen Auge mehr Atropin — eben das auf regionärem Wege hingelangte — sein müsste. Allerdings : tritt bei sehr kleinen Dosen gar keine Pupillenerweiterung ein, so beweist das noch nichts gegen eine regionäre Wirksamkeit; es braucht eben dann die geringe Menge Atropin gar nicht bis ins Auge auf direktem Wege gelangt zu sein; andererseits können allzugrosse Dosen schon durch Resorptionswirkung eine rasche, eventl. maximale Erweiterung bewirken, sodass die regionäre Wirkung sich nicht mehr bemerkbar macht. Bei geeigneter Dosierung aber lässt sich die Veränderung der Pupillengrösse so allmählich herbeiführen, dass jede Differenz um 1/2 mm. noch gut durch Zirkelmessung verfolgt werden kann.

Einen noch feineren Massstab für die Messung geringfügiger Differenzen in der Atropinisierung beider Augen bietet das Einträufeln sehr verdünnter, eben wirksamer Eserinlösungen, indem hier die Pupille desjenigen Auges bei der zunehmenden Verengerung zurückbleibt, das stärker atropinisiert ist, also mehr Atropin im Innern beherbergt. (Analog dem SCHÖMANN'schen Versuch).

Um die Pupillen unter sonst gleichen Bedingungen zu haben, wurden die Versuche im Dunkelzimmer vorgenommen : das Kaninchen war aufgespannt und in gleicher Entfernung standen beiderseits symmetrisch zwei gleich starke Glühlampen. Binnen 1/4—1/2 Minute vorübergehende beiderseitige Pupillenerweiterungen kommen nicht in Betracht. Ihnen liegen plötzliche Aufregungszustande des Versuchstieres zu Grunde, die nach Möglichkeit aus dem Versuche auszuschalten sind.

Ich habe nun bei Atropin-Injektionen an der Kaninchen-Schläfe, die in der Dosierung ungefähr der Strychnin-Anwendung am Menschen — nicht etwa blos relativ — gleich waren (2—5—10 mgr auf 1 c.c. Wasser), stets ein genau gleiches Verhalten beider Pupillen bemerkt : Grösse, Lichtreaktion, die schliessliche (allmähliche) Verengerung durch eben wirksame Mengen Eserin waren stets auf beiden Seiten gleich. Dabei trat die resorptive Wirkung schon nach wenigen Minuten (4—14) allmählich ein, das spricht nicht dafür, dass schon vor der Beförderung durch den

Kreislauf ein direkter Weg das Strychnin ins benachbarte Auge führe. Die Beobachtung, d. h. stetige vergleichende Messung geschah dann während einer Zeitdauer, in der einerseits die Strychninwirkung am menschlichen Auge deutlich nachweisbar ist, und in der andererseits nach VINCI die regionäre Ankunft des Strychnins, stattgefunden haben musste (1/2—3/4 Stunde). Diese Messungen ergaben nie einen Unterschied zwischen den beiden Pupillengrössen. Besonders beweisend ist es aber, dass auch auf beiderseits gleichmässiges Einträufeln einer eben wirksamen Eserinlösung die Pupillenweite bei mitteler Atropinisierung stets gleichmässig auf beiden Augen zurückging.

Dies etwa ist das zusammengefasste Ergebnis meiner Versuche an der *Kaninchen*pupille; im einzelnen gestalten sich die Resultate in Beziehung auf Zeit und Grösse des Ausschlags ziemlich verschieden; die Wirkung von Atropin und Eserin ist eben auch bei Kaninchen von demselben Gewicht durchaus nicht gleich. Ausserdem sind die Pupillen verschiedener Kaninchen in sehr verschiedenem Masse erweiterungsfähig, während manche auch eine starke Atropinisierung nur in einer Herabsetzung, bezw. Aufhebung des Lichtreflexes anzeigen; bei anderen wieder fehlte gerade dieser schon in der Norm in mehr oder minder starkem Masse.

So lag es denn nahe, als zweites Versuchstier die Katze zu wählen: bei ihr hat bekanntlich die Pupillen-Licht-Reaktion einen ausserordentlich weiten Spielraum und geschieht mit grösster Raschheit und Deutlichkeit; so ist also der relative Grad der Atropinisierung eines Katzenauges sehr leicht zu beobachten, selbst wenn man Zirkel und Massstab gar nicht dazu benutzt. In der Tat ist die Katzenpupille gegen das Atropin ausserordentlich empfindlich: schon 7 Minuten nach subkutaner Injection von noch nicht 1 mgr. an der Schläfe sah ich völlig gleichzeitige Erweiterung beiderseitig eintreten mit Aufhebung des Lichtreflexes sowie Unerregbarkeit durch Eserin. Beweist dieser Versuch auch nichts dagegen, dass nicht doch ein Teilchen Atropin (Strychnin) bis zum Augeninneren hindurch diffundieren, und so der Resorption entgehen kann, so sieht man doch, wie rasch diese einsetzt und mit welcher Promptheit das Verhalten der Pupillen uns ihre Wirkung erkennen lässt. Aber auch bei noch kleineren Atropindosen, die sicher keine völlige Pupillenlähmung herbeiführten, liess sich kein Unterschied im Grade der Atropinisierung der beiden Augen entdecken. Nach der einseitig applicierten winzigen Gabe von 1/20 mgr. Atrop. sulf. in 1 c.c. Wasser gelöst entwickelt sich in 15—30 Minuten beiderseits gleichmässig eine Trägheit der Pupillen-Reaktion, und nach darauf folgender nochmaliger Injektion derselben Dosis

in etwa 15 Minuten eine beiderseits gleichmässige Erweiterung und noch trägere und unvollständigere Reaktion. Träufelte ich jetzt je einen Tropfen einer 1/2 ‰ Eserinlösung in die Augen, so wurde nach einiger Zeit die Lichtreaktion beiderseits gleichmässig wiederum lebhafter. Die Pupillen wurden wiederum gleichviel enger, um schliesslich beide nach 1/2—3/4 Std. in wiederum gleicher Weise auf längeren stärkeren Lichtreiz mit fast maximaler Verengerung zu reagieren.

Nachweisbar wirksame Mengen sind auf regionärem Wege also sicher nicht ins benachbarte Auge gelangt; ob aber noch kleinere, in ihrer Wirkung nicht nachweisbare Mengen etwa hinkommen können, das ist eine Frage, die wohl kaum noch Interesse bietet.

Aus den Protokollen seien einige im Auszug wiedergegeben.

I. A) Versuchsreihe.

Injektion von Natr. salicyl. unter die Schlafenhaut von Kaninchen. Reaktion mit Eisenchlorid : + pos.; — neg.

1. 10 h. 28'. Subkutane Injektion von 0,5 c.c. Na. salicyl. Lösung (0,5 gr. 4 c.c.) an der rechten Schläfe, grosses Oedem, noch sehr deutlich nach 1/2 Stunde. Injektion unter geringem Druck.

11 h. 8'. Tod durch Verblutung : Bauchaorta durchschnitten.

11 h. 10'. Enukleation des rechten Auges : Bulbus — (keine Violet-Reaktion) mit Eisenchlorid. Orbita ca. 1/3 + (Violet-Reaktion). Inneres des Bulbus —.

11 h. 30'. Linkes Auge : Bulbus aussen und innen. —, Orbita —.

11 h. 40'. Die subkutane Reaktion reicht bis an den Orbitalrand des linken Auges und über fast den ganzen obern und vordern Schadel.

2. 5 h. 30'. Subkutane Injektion von 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 8 an der rechter Schläfe; geringer Druck; grosses Oedem.

6 h. 25' Tod durch Verblutung.

Rechts : Orbita : 1/3 (temporal.) +; nach nasal zunehmend —; Bulbus = Fett ebenso. Kammerwasser +.

Links : Bulbus und Orbita ? (Blutung) Kammerwasser +. Harn stark +.

3. 4 h. 50'. 1 c.c. Na. salicyl. Lös. 1 : 1 subkutan an rechter Schläfe injiciert.

5 h. 25'. Rechts : Bulbus sicher —; Orbita (oberflächliche Schichten) —, ebenso beide Kammerwasser. Reaktion nach Abzug der Haut bis an den Orbitalrand +, vielleicht auch tiefere Schicht der Orbita (Periost).

4. 12 h. 30'. Subkutane Injection von 10 c.c. Na. salicyl. 1 : 100 an rechter Schläfe.

1 h. 30'. Bauchaorta durchschnitten. An den Augen nirgends Reaktion. Subkutane Reaktion bis in Nähe des Orbitalrandes.

I. B).

(Mit Abtrennung der Carotiden.)

5. *a)* Carotiden beiderseits abgeklemmt.

10 h. 55'. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter die Bauchhaut injiciert.

11 h. 55'. Carotis durchschnitten. Kammerwasser beiderseits —. Harn +.

b) (Controllthier) 11 h. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter Bauchhaut (Carotiden frei).

12 h. Bauchaorta durchschnitten; Kammerwasser +; Harn +.

6. 11 h. 12'. Beide Carotiden abgeklemmt.

11 h. 15'. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 an der rechten Schläfe injiciert, grosses Oedem; rechtes Auge dabei zu, nach 5 Minuten auf, rechter Löffel erhoben.

12 h. 10'. Carotiden durchschnitten, noch immer Oedem an der Schläfe!

12 h. 15'. Rechtes Auge (enucleirt): Kammerwasser —; Bulbus —; Orbita ca. 1/3 +.

12 h. 30'. Linkes Auge : alles —.

Subkutane Reaktion dehnt sich über den hinteren Teil des rechten Gesichtsschädels weit aus; die noch starke Reaktion am Orbitalrand geht dann in die schwächere intraorbitale über. Harn stark +.

---

7. 6 h. 36'. Reichlich in beide Augen Calomel.

6 h. 38'. R. S. 4 c.c. J. K. 1/2 : 4.

6 h. 43'. Beiderseits weiss.

6 h. 48'. » »

6 h. 50'. Calomel nochmals in beide Augen.

6 h. 55'—60'. In beiden Augen leichte Gelb- (gleichmässig) färbung. Noch mehrmals Calomel.

7 h. Rechts undeutliche. Gelb-schwärzliche Färbung an umschriebener Stelle sonst beide gleichmässig gelb. Starke Conjunctivitis und Schwellung.

7 h.—7 h. 10'. Die schmutzig-schwärzliche Färbung nimmt rechts zu.

7 h. 10'. Ist sie auch links sichtbar.

7 h. 10'—30'. Die schwärzliche Färbung nimmt rechts rascher zu als links.

7 h. 45'. Beiderseitig fast gleich schmutzig gelb.

II. Versuchsreihe.

Injection von Atrop. sulf. unter die Schläfenhaut. Messung der Pupillenweite; zum Teil nachherige Prüfung mit Eserin.

8. *a)* am Kaninchen.

4 h. 15'. Pupille fast 6 mm., gleich; prompte Reaktion beiderseitig.

4 h. 23'. Injection r. S. (fast) 1 c.c. Atrop. sulf. 1 %.

4 h. 24'. Pupille beiderseitig 7 mm.

4 h. 27'. » » 8 »

4 h. 42'. » » 8 » Reaktion beiderseitig fast aufgehoben.

5 h. 2'. » » 8 »

9. Pupillen reagieren prompt.

12 h. 33'. 1 c.c. mit 2 1/2 mgr. Atr, sulf. r. S.

12 h. 35'. Beiderseitig 6 mm. prompte Reaktion.

12 h. 38'. » » »

12 h. 42'. Reagiert träger (beiderseitig), weniger; beiderseitig 7 mm

12 h. 50'. Beiderseitig 7 mm.

12 h. 54'. Reaktion beiderseitig gering geg. Anf.

1 h. 2'. » » » » »

1 h. 4'. Beiderseitig 1 Tr. Eserin 1/2 ‰.

1 h. 10'. » » » » »

1 h. 12'. » 8 mm. Reaktion beiderseitig prompt. viell. etw. weniger als anfangs.

1 h. 15'. Beiderseitig 1 Tr. 1/2 ‰ Eserin.

1 h. 22'. » 8 mm. Reaktion.

1 h. 23'. » 1 Tr. 1 ‰.

1 h. 32'. » 7 mm.

1 h. 34'. » 1 Tr. 1 ‰.

1 h. 39'. » 1 Tr. 1 ‰.

1 h. 42'. » 7 mm. Lichtreakt. zieml. prompt.

1 h. 44'. Je 1 Tr. 1 ‰.

1 h. 54'. Beiderseitig 6 mm., geringe Reaktion.

10. *b)* an Katzen.

12 h. 43'. Atropin r. S., ca 1/2 Spritze, 1,5/1000.

12 h. 47'. Schwächere Lichtreaktion, etw. weit.

12 h. 50'. Keine Lichtreaktion. Pupille weit.

12 h. 53'. Eserin je 1 Tr. 1/2 ‰.

12 h. 57'. » » 1 » 1/2 ‰.

1 h. 5'. » » 1 » 1 ‰. Keine Verengr.

1 h. 13'. » » 1 » 1/2 ‰.

1 h. 24'. Beiderseits noch weit, ohne Reaktion.

11. Pupillen eng., prompte Reaktion bis zur spaltförmigen Verengerung.

12 h. 54'. 1 c.c. (0,05 mgr.) Atrop. sulf. r. S.

1 h. 10'. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng.

1 h. 32'. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng. (Bei elektrischer Beleuchtung (nahe) : spaltförmig.)

1 h. 34'. 1 c.c. (0,05 mgr.) r. S.

1 h. 48'—50'. Deutlich aber träge Reaktion mit Glühbirne; nicht mehr eng.

1 h. 55'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 ‰.

2 h. Geringe Reaktion, eher mehr rechts, mittlere Weite.

2 h. 7'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 ‰.

2 h. 8'. Mittlere Weite, träge, aber deutliche Reaktion.

2 h. 9'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 ‰.

2 h. 12'. Lichtreaktion beiderseitig weniger träge.

2 h. 14'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 ‰.

2 h. 19'. Pupillen schon beim Oeffnen ohne Glühlicht enger, gute Reaktion schon auf Tageslicht.

2 h. 20'. Je 1 Tr. 1/2 ‰.

2 h. 24'. Pupillen mittelweit eng., werden bei längerem Oeffnen fast maximal eng.

2 h. 25'. 2 Tr. Eserin 1/2 ‰.

2 h. 32'. Je 1 Tr. Eserin 1/4 %.

2 h. 36'. Nach längerem Schliessen mittelweit, ziemlich prompte Reaktion, nach kürzerem Schluss darauf noch eng. Beiderseitig ganz gleich.

2 h. 39'. 2 Tr. Eserin 1/4 %.

2 h. 44'. Auch nach längerer Schlusszeit ziemlich eng; gute Reaktion.

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE ZU ROSTOCK; DIREKTOR PROF. KOBERT.

Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate

VON

Dr HUGO BECKER,
Assistenzarzt in St. Johann bei Saarbrücken.

Nachdem meine Arbeit schon abgeschlossen war, erschien eine höchst lehrreiche Arbeit von E. VAHLEN(1). Da dieselben die allgemeinen Betrachtungen, welche ich meiner kleinen Studie eigentlich voranschicken wollte, entbehrlich macht, so gehe ich gleich zu den von mir untersuchten Substanzen und deren Wirkung über.

I. — Ueber Morphinätherschwefelsäure.

Morphin wirkt fast ausschliesslich auf das Centralnervensystem. Die in anderen Gebieten auftretenden Veränderungen sind als sekundäre Erscheinungen anzusehen. Bei der physiologischen Wirkung des Morphins auf das Centralnervensystem unterscheidet man zwei Stadien, das narkotische und das tetanische. Wenn es richtig ist, dass die Hauptwirkungen des Morphins von den Hydroxylgruppen abhängen, so muss bei Ersatz der einen durch Schwefelsäure die Wirkung entweder ganz schwinden oder doch wenigstens sich sehr vermindern. Der Prüfung der Frage, ob diese Anschauung richtig ist, trat zuerst STOLNIKOW(2) näher.

(1) *Die chemische Constitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung.* Arch. für exp. Path. und Pharm. Bd. XLVII, 1902, p. 368.

(2) STOLNIKOW : *Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppen in einigen Giften.* Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. VIII, 1884, p. 235.

Nach ihm haben nur STOCKMAN und DOTT (1) sich mit dieser Substanz beschäftigt.

Morphinätherschwefelsäure wird nach folgendem Verfahren dargestellt. Man löst 20 gr. reinen, kristallisierten Morphins und 8 gr. Aetzkali in 20—30 c.c. Wasser auf; zur Lösung fügt man allmählich und unter beständigem Schütteln 15 gr. feingepulvertes Kaliumpyrosulfat. Nach acht bis zehn Stunden ist die Reaktion beendet. Man verdünnt nun mit 300—400 c.c. Wasser und filtriert; das Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, wobei aus der Lösung die freie Morphinätherschwefelsäure sich kristallinisch ausscheidet, während essigsaures Morphin und schwefelsaures Kalium gelöst bleiben. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und aus heissem Wasser umkristallisiert. Man erhält so die Morphinätherschwefelsäure in feinen, langen Nadeln, welche noch gelb gefärbt sind, durch wiederholtes Umkristallisieren in ganz weissen, silberglänzenden Nadeln. Sie ist in freiem Zustande sehr schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Aether; sie löst sich aber in etwa 100 Teilen heissem Wasser und viel leichter in Alkalien. Die wässrige Lösung reagiert schwach sauer und wird durch Chlorbaryum nicht getrübt. Die Säure verliert bei 100° ihr Kristallwasser und erfährt auch beim Erhitzen auf 160° noch keine weitere Zersetzung. Sie ist somit die beständigste von allen bisher bekannten Aetherschwefelsäuren.

Die Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure sind mit wenigen Ausnahmen dieselben wie bei Morphin. Nur Eisenchlorid giebt mit Morphinätherschwefelsäure keine blaue Färbung; hierdurch unterscheidet sich also dieselbe wesentlich vom Morphin, das mit Eisenchlorid eine sehr charakteristische Reaktion giebt. Setzt man zur Morphinätherschwefelsäure einige Tropfen Schwefelsäure zu und erwärmt das Ganze im Wasserbade, so erhält die Mischung eine schön rosarote Färbung, welche beim Stehen an der Luft allmählich in Violett übergeht. Diese Reaktion ist als charakteristisch für Morphinätherschwefelsäure anzusehen, da Morphin und seine Salze dieselbe nicht zeigen. Ueber das Verhalten der Säure zu der unter Prof. KOBERT gefundenen Reaktion von MARQUIS wird weiter unten gesprochen werden.

Wirkung. — Dosen, bei welchen Morphin Tiere tötete, blieben nach STOLNIKOW bei verschiedenen Tierarten bei der Morphinätherschwefelsäure

(1) RALPH STOCKMAN und D. B. DOTT : Proceed. of the Royal Soc. of Edinburgh 17. 1890, 26 sept.; Brit. med. Journ. 1890, 26 july, p. 189; ref. in Schm. Jahrb. Bd. 229, 1891, p. 134.

ohne jede Wirkung. Vergrösserte man die Dosen auf das 3—5 fache, so bestanden die Vergiftungsanfälle, welche sich kund gaben, in scharf ausgesprochenen, heftigen Tetanusattacken sowie in klonischen Krämpfen, ganz ebenso wie bei der Vergiftung mit Codein oder Strychnin. *Der Tetanus ist somit nach* STOLNIKOW *eine characteristische Wirkung der Morphinätherschwefelsäure bei grossen Dosen; narkotische Wirkungen besitzt sie nicht.*

Die zweite Untersuchung, d. h. die von STOCKMAN und DOTT stimmt mit der von STOLNIKOW nicht überein. Diese Autoren erklären nämlich die Morphinätherschwefelsäure in denjenigen Dosen, welche STOLNIKOW wirkungslos gefunden hatte, für *kodeinartig, d. h. bis zum gewissen Grade narkotisch wirkend.* Es besteht also eine Differenz der Anschauungen, die nicht unwichtig ist. FRÄNKEL (1) spricht sich an verschiedenen Stellen über die Morphinätherschwefelsäure aus und *spricht ihr ebenfalls die therapeutisch in Betracht kommende narkotische Wirkung fast ganz ab.*

Aus diesen Gründen erscheint es mir von Wichtigkeit, einige neue Versuche darüber beizubringen, besonders da die dazu verwendete, wie es scheint, fabrikmässig bis jetzt nicht darstellbare (2) und daher nie im Handel gewesene Morphinätherschwefelsäure *von Professor* BAUMANN's *eigener Darstellung herrührte.*

Es waren schöne, nadelförmige Kristalle, von denen 0,38 gr. probeweis mit einigen Tropfen kochender Lösung von Natriumcarbonat übergossen und mit immer mehr Wasser versetzt wurden. Es erfolgte jedoch nur sehr schwache Lösung, so dass etwa 38 c.c. nötig waren, um die Substanz bei Kochhitze zu lösen. Ferner fiel nach dem Abkühlen der grösste Teil wieder aus. Alkoholzusatz wirkte eher störend. Besser ist, wie sich später herausstellte, die Kristalle der Säure in Wasser + NaOH zu lösen; so gelingt es leicht eine neutrale in der Kälte nicht ausfallende Lösung zu erhalten. Ich benutzte eine Lösung, welche im c.c. 5 mgr. enthielt. Warum ich gerade Katzen zu Versuchstieren wählte, wird unten gesagt werden.

Versuch I.

Eine *Katze* von 2200 gr. erhält um 11 h. 30′ 8 c.c. der Lösung, d. h. 40 mgr. der Säure als Natriumsalz *ins Blut von der Halsvene aus* und wird bald nach dem Losbinden sehr schreckhaft, so dass sie bei Annäherung an den Käfig ähnlich wie bei Strychninvergiftung zusammenfährt und vom Brett fällt. Auch sich selbst überlassen, ist sie abnorm aufgeregt; sie scheint Hallucinationen zu haben. Pupillen nicht deutlich

(1) SIGMUND FRÄNKEL : *Die Arzneimittelsynthese.* Berlin, 1901, p. 217.

(2) Prof. KOBERT hat bei mehreren Weltfirmen vergebliche Versuche gemacht, die Säure für den Handel darstellen zu lassen.

erweitert. 1 h. Status idem. 1 h. 30' Heftigste Aufregung und strychninartige Zuckungen. Pupillen scheinen noch nicht deutlich erweitert; so bleibt der Zustand bis 2 Uhr. Dann tritt Mydriasis ein; die Erregung dauert an. 5 h. Noch immer sehr starke Schreckhaftigkeit, Hallucinationen; Zuckungen etwas geringer. Pupillen noch deutlich erweitert. Am andern Morgen wieder normal, Abends 8 h. aber noch nicht.

Versuch II.

Eine kleine *Katze* erhält am 8. September *per os in Milch* etwa 80 mgr. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz *in den Magen*. Zunächst nichts und auch fernerhin nichts. Also gar keine Wirkung.

Versuch III.

Ein kleiner *Hund* von 3600 gr. erhält um 3 h. 50' 16 c.c. der Lösung von morphinäterschwefelsaurem Natron, entspr. 80 mgr. der Substanz, *subkutan*. Er wird sehr ruhig und sein Puls langsam, 60 pro Minute, und sehr unregelmässig. Die Pupillen werden eher enger als weiter. Von Excitation keine Rede. Das ganze Bild gerade so wie bei Morphium.

Versuch IV.

25 mgr. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz einer *Katze* von 1800 gr. *subkutan* eingespritzt machen keine auffallenden Veränderungen in Bezug auf Erregbarkeit und Pupillen.

Versuch V.

Kleine *Katze* von 1700 gr. erhält um 12 h. etwas mehr als 0,1 gr. des Natriumsalzes *per os* gelöst in kochendem Wasser unter Milch *in den Magen*. Sie erbricht nicht, bekommt Mydriasis, Durchfall und schwankt wie trunken auf den Beinen, sodass sie beim Laufen hinfällt. Excitation ist nicht so deutlich wahrnehmbar wie bei Versuch I. Dieser Zustand hält von Mittags bis zum Abend unverändert an. Ueber Nacht gestorben. *Sektion :* Alles normal, Magendarmkanal auffallend blass; Gefässe desselben wie ausgespült, vollkommen leer. Kein Lungenoedem.

Versuch VI.

Eine grosse *Katze* von 3000 gr. erhält um 11 h. 30' 80 mgr. freie Morphinätherschwefelsäure in Pulverform unter Milch *in den Magen*. Sie erbricht darauf mehrere Male, bleibt sonst aber gesund. Sie hatte vorher Fleisch gefressen und dieses wurde beim Erbrechen samt der Milch entleert.

Versuch VII.

Eine mässig grosse *Katze* von 2500 gr. erhält 22 c.c. Lösung à 2,4 mgr., also 53 mgr. der Säure als Natriumsalz *ins Blut*. Sie bekommt Mydriasis, wird sehr schreckhaft und aufgeregt, erholt sich aber. Pupillen nach 2 Stunden nicht mehr auffallend weit.

Versuch VIII.

Eine alte *Katze* von 2900 gr. erhält im Laufe einer ganzen Stunde 15 c.c. à 2,41 mgr., also 36 mgr. der Substanz, *ins Blut* um 4 h. 45' und bleibt ganz normal. Am folgenden Morgen um 11 h. erhält sie 220 mgr. der mit Milch verriebenen Säure *per os*. Mittags noch nichts; das Tier fühlt sich vielmehr sehr behaglich, schnurrt und spielt. Nachmittags 4 Uhr besteht deutliche Pupillenerweiterung, aber sonst noch völliges Wohl-

befinden. So auch noch Abends 6 Uhr. Um 8 Uhr wird die Katze etwas schreckhaft und früh ist sie in mässigem Grade aufgeregt und sehr schreckhaft. Starke Pupillenerweiterung. Erbrechen ist überhaupt nicht aufgetreten. Zwei Tage später starker eitriger Konjunktivalkatarrh und Hornhautdefekte mit Keratitis. Lichtscheu und Aufgeregtheit wie vor zwei Tagen. Die Keratitis hält bis zum Tode an. Das Tier verschmäht alle Nahrung und wird nach etwa 6 Tagen geschlachtet, da sie absolut nichts zu sich nehmen will. *Sektion :* Darm völlig leer. Im Magen mehrere frische Magengeschwüre, welche rund sind und die Schleimhaut völlig durchsetzen. Eins hat einen cm. im Durchmesser; die andern sind kleiner. Sie erklären die Nahrungsverweigerung.

Versuch IX.

Eine *Katze* von 1800 gr erhält 29 mgr. Säure in 1 c.c. Wasser unter Zuhülfenahme von NaOH gelöst, *intravenös* um 1 h. Um 3 h. ist das sonst stille Tier scheu, schreckhaft und lässt sich nicht gern anfassen. Pupillen werden bei Lichteinfall nicht so eng als normal. Abends beruhigt es sich und früh ist es normal.

Versuch X.

Eine andere schwarze *Katze* von 2300 gr. erhält 58 mgr. Säure, vor einiger Zeit unter Zuhülfenahme von NaOH gelöst, um 12 h. *intravenös*. Kein deutlicher Erfolg; warum, liess sich nicht feststellen. Vielleicht war die Lösung zersetzt.

Versuch XI.

Eine *Katze* von 2700 gr. erhält 2 c.c. der Säure, frisch in NaOH gelöst, also 66 mgr. Substanz, *intravenös* um 11 h. 50′. Schon um 12 h. liegt das Tier in den heftigsten Krämpfen auf der Seite und wird oft im Käfig umhergeschleudert. Die Krämpfe werden nach einiger Zeit fast strychninartig (aber ohne Tetanus und unter Beteiligung der Kopfmuskeln). Unter Trismus und unterbrochenen Zuckungen gestorben um 1 h. 15′. Mydriasis war da bis zum Tode.

Ergebnis. — Diese Versuche scheinen mir zu beweisen, dass STOCKMAN und DOTT ganz recht haben, wenn sie behaupten, dass *die Wirkungen unserer Säure der des Morphins und Codeins analog, nur schwächer sind.* Ich wählte nämlich absichtlich gerade Katzen zu Versuchstieren, weil bei diesen die Morphinwirkung so eigenartig und so deutlich ausgesprochen ist wie bei sonst keinem Tiere. Ich verweise darüber auf die nach Dutzenden zählenden Versuche aus Prof. KOBERT's Institute von MARQUIS(1) an diesen Tieren. *Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht nämlich in kleinen Dosen das Morphin bei Katzen nicht eine Pupillenverengerung, sondern eine Pupillenerweiterung*, welche als Mydriasis spastica centralis, d. h. auf Reizung des Pupillenerweiterungscentrums entstanden anzusehen ist. *Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht weiter das Morphin bei Katzen Aufgeregtheit, ja maniakalische Anfälle,* beruhend auf primärer Reizung der

(1) *Ueber den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze.* Arbeiten des pharm. Inst. zu Dorpat, hgb. von R. KOBERT, Bd. XIV, 1896, p. 118.

Hirnrinde. Ich hatte nun von vornherein mir klar gemacht, dass unsere Substanz, falls sie dem Morphin analog wirken sollte, diese beiden paradoxen Wirkungen hervorbringen müsse. *In der That zeigten meine Katzen diese beiden Wirkungen. Deshalb muss ich dafür eintreten, dass die Morphinätherschwefelsäure auf Katzen qualitativ analog dem Morphin, quantitativ aber schwächer wirkt.* Die Wirkung ist bei innerlicher Darreichung schwach und unsicher, weil im Magen die Substanz gar nicht und im Darm nur sehr schwer gelöst und langsam resorbiert wird. Im Darm stört nämlich die Anwesenheit der Kohlensäure geradeso wie in meinen ersten Lösungsversuchen. *Eine Beurteilung der Wirkung auf den Menschen masse ich mir nicht an; ich glaube aber auf Grund meiner Versuche behaupten zu können, dass es berechtigt, ja notwendig ist, die Versuche über Morphinätherschwefelsäure an Menschen zu wiederholen,* wofern man über die Einwirkung dieser theoretisch so interessanten Substanz auf Patienten in der Klinik überhaupt sprechen will.

II. — Ueber morphoxyessigsaures Natron.

Im Anschluss an die Versuche mit dem Natriumsalz der Morphinätherschwefelsäure scheint es mir nicht uninteressant, einige weitere Versuche anzuführen, welche mit dem Natriumsalz der Morphoxyessigsäure von mir angestellt wurden. Ich verdanke das Präparat der Liebenswürdigkeit der Firma Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh. Zu demselben gelangt man, wenn man chloressigsaure Alkalien auf Morphin-alkali einwirken lässt. Beispielsweise werden 30 gr. wasserfreies Morphin in absolut alkoholischer Kalilauge von 5,9 gr. Kaligehalt gelöst und mit 14 gr. neutralem monochloressigsaurem Kalium unter Zusatz von 600 c c. absolutem Alkohol drei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei scheidet sich Chlorkalium aus. Darauf versetzt man die erhaltene Lösung noch warm mit alkoholischer Salzsäure, bis alles Kali als Chlorkalium ausgefällt ist, und fügt nach dem Abfiltrieren zu der erkalteten Flüssigkeit so lange absoluten Aether, bis eben eine Trübung entsteht. Im Laufe einiger Stunden scheidet sich die freie Morphoxyessigsäure in schönen, weissen Nädelchen ab. Sie ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in Aether und stellt eine in Nadeln schön kristallisierende Substanz von neutraler Reaktion dar. *Sie wirkt nach Angabe der Chemiker-Zeitung, 39, 1900, p. 1141, narkotisch, ähnlich wie das Morphin, ist aber etwa um das 50fache weniger giftig.* Der Autor dieser Untersuchung ist mir nicht bekannt. Ich habe im Nachstehenden die Richtigkeit dieser Angabe an Kaltblütern, Warmblütern und an Menschen nachgeprüft. Erst nach Abschluss meiner Arbeit ist mir noch ein zweites Urteil zugängig geworden über die physiologische

Wirkung des « Morphoxyessigsäure-Methyl- und Aethylesters », welches A. C. Barnes (1) auf Grund eigener Versuche abgiebt. Es lautet :

1. Während die Morphoxyessigsäure und ihre Homologen relativ ungiftige Körper sind, stellen ihre Methyl- und Aethylester heftige Krampfgifte dar, welche bei Fröschen und Säugetieren pikrotoxinähnliche Konvulsionen erzeugen.

2. Während beim Frosch das Rückenmark an der Giftwirkung mitbeteiligt ist, werden beim Kaninchen Rückenmark, Medulla, Gross- und Kleinhirn nicht affiziert. Der alleinige Angriffspunkt der charakteristischen Krampfwirkung liegt im Hirnstamm.

Meine ersten Versuche beziehen sich auf Eskulenten von mittlerer Grösse.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält Abends subcutan 0.05 gr. morphoxyessigsaures Natron. Ohne dass sich in den nächsten Stunden eine Wirkung des Giftes zeigt, stirbt der Frosch in der folgenden Nacht. Makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes festzustellen.

Ergebnis. — Für Frösche sind fünf Centigramm von morphoxyessigsaurem Natron tötlich.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,1 gr. morphoxyessigsaures Natron. Nach Verlauf von 2 Stunden stellen sich tetanische Zuckungen ein, die allmählich immer schwächer werden und schwerer auszulösen sind. Man beobachtet also erst ein Stadium der Reizung, dann ein solches der Lähmung. Nach weiteren 2 Stunden ist der Frosch gestorben. Der makroskopische und mikroskopische Befund ist normal.

Ergebnis. — Bei Fröschen bewirkt ein Decigramm von morphoxyessigsaurem Natron tetanische Muskelzuckungen, die tötlich enden.

Versuch III.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,025 gr. morphoxyessigsaures Natron. Nach 4 Stunden beobachtet man tetanische Zuckungen. In der folgenden Nacht stirbt der Frosch. Makroskopisch und mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis. — Fünfundzwanzig Milligramm von morphoxyessigsaurem Natron töten Frösche unter tetanischen Muskelzuckungen.

Versuch IV.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,015 gr. morphoxyessigsaures Natron. Es zeigen sich gar keine Erscheinungen, besonders keine der Excitation, in den nächsten Stunden und Tagen; der Frosch bleibt vollkommen gesund.

Ergebnis. — Fünfzehn Milligramm von morphoxyessigsaurem Natron haben auf Frösche gar keine Wirkung.

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46, 1901, Heft 1-2.

Versuch V.

Versuch II wird noch einmal wiederholt. 15 Minuten nach der Injektion gerat der Frosch von selbst in Rückenlage und bleibt lang ausgestreckt liegen in tetanischen Zuckungen. Nach 3 1/2 Stunden reagiert er nicht mehr auf Reize, das Herz aber schlägt noch. Nach einer weiteren Stunde ist der Frosch gestorben.

Ergebnis. — Wie schon oben erwähnt, bewirkt das morphoxyessigsaure Natron zunächst ein Stadium der Reizung und dann ein Stadium der Lähmung.

Versuch VI*a*.

Dieser Versuch betrifft ein *Kaninchen* von 1200 gr. Gewicht, dem das Gift stets subcutan beigebracht wird.

Am	15.	erhält	es	0,010	gr.	Keinerlei Wirkungen wahrnehmbar, weder akute noch chronische.
»	17.	»	»	0,025	»	
»	18.	»	»	0,025	»	
»	20.	»	»	0,050	»	
»	21.	»	»	0,100	»	
»	22.	»	»	0,200	»	
»	23.	»	»	0,250	»	

Die allmählich grösser werdenden Dosen unseres Giftes haben gar keine Erscheinungen bei dem Kaninchen gemacht. Es wird geschlachtet; makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes zu finden.

Versuch VI*b*.

Die successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 0,25 Gramm ohne wahrnehmbare Wirkungen lässt auf den Gedanken kommen, es könnte sich hier, ebenso wie bei dem Morphin und einem später zu besprechenden Morphinderivat, dem salzsauren Methylphenmorpholin, um eine Gewöhnung des Organismus an das Gift handeln. Um dies festzustellen, gab ich einem gleich grossen Kaninchen dieselbe Menge morphoxyessigsaures Natron, wie sie in der Enddosis des letzten Versuchs enthalten war, nämlich 0,25 gr. gleich auf einmal. Es war daraufhin aber auch bei diesem nicht daran gewöhnten Tiere gar keine Giftwirkung wahrnehmbar.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine *Katze*, die 0,24 gr. morphoxyessigsaures Natron subcutan erhält. Nach Verlauf einer Stunde bemerkt man eine geringe Aufgeregtheit, die sich indessen bald legt.

Bedauerlicherweise stand mir ein weiteres Quantum unserer Substanz nicht mehr zur Verfügung, da ein Teil der mir überlassenen Menge zu Versuchen an Menschen abgegeben war, über deren Resultat weiter unten berichtet werden wird. Jedenfalls *genügen aber meine wenigen Versuche an Warmblütern, um darzuthun, dass das Mittel für Warmblüter nur sehr geringe Giftigkeit besitzt,* und dass daher *Versuche am Menschen nichts Bedenkliches hatten.* Die Wirkung des morphoxyessigsauren Natrons auf den Organis-

mus des *Frosches* besteht dagegen in *Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenem Tetanus.* Diese Wirkung kommt den Substanzen der Codeinreihe zu und insofern ähnelt unsere Substanz also den bekannten Stoffen dieser Reihe. Die eigentliche Morphinwirkung, d. h. die narkotische Beeinflussung des Grosshirns scheint nach meinen Tierversuchen zu fehlen. Ich bin jedoch vorsichtig genug, aus den Tierversuchen nicht ohne Weiteres auf den Menschen zu schliessen, denn ich würde sonst in denselben Fehler verfallen, den ein bekannter deutscher Pharmakologe beging, als er auf Grund einer längeren Versuchsreihe an Tieren zu dem Schlusse kam, das Codein sei ein gänzlich wertloses Arzneimittel. Um diesem Mangel meiner Versuche abzuhelfen, habe ich im Nachstehenden einige Versuche an Menschen angeführt, welche Herr Geheimrat TH. THIERFELDER so liebenswürdig war, in seiner Klinik für mich machen zu lassen. *Dieselben ergeben nur bei einem einzigen Patienten, hier allerdings bei fünf verschiedenen Malen eine prompte Wirkung, nämlich bei einem Falle von Magencarcinom.* In allen anderen Fällen war die Wirkung nur schwach. Ich möchte also mich dahin aussprechen, das allenfalls gerade bei dieser Krankheit die Versuche zu wiederholen sind.

Weiter hinten lasse ich noch eine *Tabelle der von mir angestellten Reaktionen* zum Nachweis der Morphoxyessigsäure folgen. Da dieselbe noch eine andere Substanz mitberücksichtigt, schiebe ich sie erst weiter hinten ein.

Anwendung von Morphoxyessigsäure.

Name der Krankheit	Angewandt gegen	Dosis	Gegeben	Art der Darreichung	Erfolg
1. Cervicalkatarrh Angina	Leibschmerzen u. Schlaflosigkeit	0,05	2 mal	per os in Lösung	—
2. Leukämie	Kopfschmerzen, Schlaflos.	0,05	3 »	»	gering
3. Tabes	Uebelkeit, Erbrech. Schlaflosigkeit	0,06	2 »	»	gering
4. Carcinoma ventriculi	Wühlen im Leib und Uebelkeit	0,06	1 »	»	—
5. Carcinoma ventriculi	Wühlen im Leib, Uebelk. und Schlaflosigkeit	0,05	5 »	»	sehr gute Wirkung
6. Neurasthenie	Schlaflosigkeit	0,05	1 »	»	gering
7. Nervöse Magenstörung	Schlaflosigkeit	0,06	2 »	»	gering
8. Trigeminus-Neuralgie	Neuralgische Schmerzen	0,03; 0,05; 0,06	5 »	per os u. subcutan	—
9. Pankreas-apoplexie	Kolikartige Schmerzen	0,05	1 »	per os in Lösung	—
10. Asthma bronchiale	Schlaflosigk., Hustenreiz	0,05	1 »	»	—
11. Phtisis pulmonum	Schlaflosigk., Hustenreiz	0,05	1 »	»	—

III. — Ueber den Morphoxyessigsäureäthylester.

Im Anschluss an das morphoxyessigsaure Natron möchte ich hier kurz einige Versuche anschliessen, welche den Aethylester dieser Säure betreffen. Auch diese Substanz wurde mir von der oben genannten Firma zur Verfügung gestellt.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,05 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Eine halbe Stunde darauf erträgt er die Rückenlage, reagiert aber auf den geringsten Reiz durch starke Muskelzuckungen. Das Herz schlagt sehr schwach, die Atmung ist sehr unregelmässig. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden die Zuckungen immer schwächer. Nach Eröffnung der Brusthöhle und Herausnahme des Brustbeins sieht man das Herz nur äusserst schwach pulsieren. Am folgenden Tage ist die Herzthätigkeit noch vorhanden, wenn auch sehr verlangsamt. Im Uebrigen ist die Reizbarkeit der Muskeln eine viel geringere geworden. In der darauf folgenden Nacht stirbt der Frosch. Die Sektion ergiebt makroskopisch im Magen eine blutigrote Stelle in der Schleimhaut und an mehreren Stellen Blutaustritte; mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis. — Bei Fröschen bewirkten fünf Centigramm von salzsaurem Morphoxyessigsäureäthylester unter tetanischen Erscheinungen den Tod.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,01 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Nach drei Stunden stellen sich tetanische Muskelzuckungen ein. Am nächsten Tage zeigt der Frosch gar keine Vergiftungssymptome mehr. Er erhalt nun 0,005 gr. unserer Substanz, was ohne jede Wirkung auf ihn bleibt. Am nächsten Tage erhält er 0,02 gr. unseres Giftes. Nach einer halben Stunde erträgt er die Rückenlage und reagiert auf Reize mit starken Muskelzuckungen, ja es treten sogar heftige Zuckungen ohne jeden äusseren Reiz auf. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden diese Zuckungen immer schwächer, und sind schwerer auszulösen. In der nächsten Nacht stirbt der Frosch. Die Sektion ergiebt nichts Pathologisches.

Ergebnis. — Bei Fröschen haben fünf Milligramm des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters gar keine Wirkung; ein Centigramm bedingt tetanische Erscheinungen, ohne den Tod herbeizuführen; zwei Centigramm sind tötlich.

Versuch III.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,02 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Das Resultat ist genau dasselbe wie in Versuch II. Herzthätigkeit und Atmung sind normal. Nach Abschneiden des Kopfes reagiert er in derselben Weise, ein Beweis, das unser Gift seine Wirkung nicht auf das Gehirn allein, sondern auf Gehirn und Rückenmark zugleich oder vielleicht nur auf das Rückenmark allein ausübt.

Versuch IV.

Ein *Frosch* erhält dieselbe Dosis wie in Versuch I, also 5 Centigramm, mit demselben Erfolge. Die Zuckungen treten bei den geringsten äusseren Reizen auf, wie z. B. bei

lautem Sprechen und Händeklatschen. Sie werden allmählich immer schwächer, bei Eröffnung der Brusthöhle schlägt das Herz aber noch kräftig, wenn auch verlangsamt. Am nächsten Tage reagiert der Frosch wieder viel stärker, stirbt jedoch in der folgenden Nacht. Aus diesem Versuch erkennt man, dass unser Gift zunächst eine Reizung des Centralnervensystems bewirkt, dann eine Lähmung und dann wieder eine Reizung.

Versuch V.

Ein *Kaninchen* von Mittelgrösse erhält 0,01 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester ohne jeden Erfolg. Zwei Tage darauf erhält es 0,025 gr. Nach fünf Minuten bereits bekommt es Anfälle von Tetanus und Opisthotonus, die ungefähr fünfzehn Minuten währen, worauf der Tod eintritt.

Die *Sektion* ergiebt makroskopisch nichts. Mikroskopischer Befund : In den *Sammelröhren der Niere* finden sich zahlreiche, meist homogene Cylinder, denen nur vereinzelt zellige Elemente beziehungsweise Kerne beigemischt sind. In den *gewundenen Kanälen* sind Cylinder nicht nachweisbar, auch die *Glomeruli* und deren *Kapseln* sind durchweg frei und unverändert. In der *Leber* sind grössere Veränderungen nicht nachweisbar, nur sind die Kerne der Leberzellen zum Teil nicht mehr von normaler Grösse und Struktur, sondern im Untergang begriffen.

Ergebnis. — Kaninchen von etwa 1,5 kgr. sterben nach fünfundzwanzig Milligrammen des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters unter tetanischen Erscheinungen. Gleichzeitig kommt es zu Nierenveränderungen.

Zusammenfassung. — *Die Wirkung des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters auf den Organismus besteht ebenso wie die des morphoxyessigsauren Natrons in Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenem Tetanus, aber in viel stärkerem Grade; der Aethylester der Morphoxyessigsäure ist also viel giftiger als das oben beschriebene Natriumsalz.*

IV. Ueber salzsaures Methylphenmorpholin.

Diese Substanz wurde uns gütigst von Professor Störmer zur Verfügung gestellt. Betreffs des Chemischen verweise ich auf die Publikationen dieses Forschers (1).

1. Versuche mit Lösungen von Blut in destilliertem Wasser.

Sämmtliche Blutversuche sind mit einer Lösung des salzsauren Methylphenmorpholins in destilliertem Wasser gemacht. Die in jedem Fall neutral gemachte Giftlösung enthielt pro c.c. 5 Milligr. salzsaures Methylphenmorpholin.

---

(1) R. Störmer und H. Brockerhof : Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Jahrgang XXX, 1897, Bd. II, p. 1631. — Ferner F. Lindner : *Ueber Phenmorpholinderivate.* Dissertation, Rostock, 1902.

Versuch I.

Es werden acht Gläser aufgestellt, welche je 20 c.c. 1 %iger wässriger *Rinderblutlösung* enthalten.

Glas	I.	III.	V.	VII.	erhalten als
Zusatz	10,0	7,5	5,0	2,5	mgr. salzsaures Methylphemorpholin.

Nach einiger Zeit zeigt sich in Giftglaschen I, III und V ein Uebergang der roten Farbe der Blutlösung in eine bräunliche Farbe. Die spektroskopische Untersuchung dieser umgefärbten Blutgiftlösung ergiebt einen Streifen im Rot, mithin ist das Oxyhämoglobin der Blutlösung in Methämoglobin umgewandelt.

Ergebnis. — Bei Rinderblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Ein zweiter Versuch mit wässriger *Rinderblutlösung* ergiebt das gleiche Resultat bei Zusatz von 10,0 und 7 5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin auf 20 c.c. Blutlösung. Bei Zusatz von 5,0 mgr. tritt zwar eine Aenderung der Farbe ein, doch ist spektroskopisch Methämoglobin nicht nachzuweisen; jedenfalls aber ist als die schwächste Konzentration der Giftlösung, die eine Methämoglobinbildung bewirkt, die Konzentration von 1 : 4000 festzuhalten, wie sie im vorigen Versuch festgestellt ist.

Versuch III.

Versuchsreihe mit wässriger *Kaninchenblutlösung*, wovon ebenfalls zwei Versuche zu verschiedener Zeit und mit dem Blut zweier verschiedener Kaninchen angestellt wurden. Im ersten Falle wurde bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsauren Methylphenmorpholins in geringer Weise die Farbe der Blutlösung umgewandelt, spektroskopisch jedoch war nichts nachzuweisen. Im zweiten Falle war bei Zusatz von 20,0 mgr. spektroskopisch Methämoglobin nachzuweisen, bei Zusatz von 10,0 mgr. auch noch, aber sehr undeutlich, und bei Zusatz von 5,0 trat gar keine Wirkung des Giftes mehr ein. Die Zusammenstellung der Ergebnisse beider Versuche ergiebt, dass bei Zusatz von starken Dosen unseres Giftes nachweisbar Methämoglobin gebildet wird, dass bei schwächeren Dosen die Bildung von Methämoglobin zwar nicht nachzuweisen ist, wohl aber eine Umwandlung des Oxyhämoglobin. Wie aus dem später folgenden Versuch mit der Kaninchenblutkochsalzlösung zu ersehen ist, kann dieser umgewandelte Blutfarbstoff aber nichts anderes als Methämoglobin sein.

Ergebnis. — Bei Kaninchenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch IV.

Versuchsreihe mit wässriger *Hundeblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsauren Methylphenmorpholins entsteht im Gegensatz zur roten Farbe der Blutlösung eine etwas braunrote Verfärbung der Flüssigkeit in Giftgläschen, doch ist spektroskopisch veränderter Blutfarbstoff nicht nachzuweisen. Auf Grund derselben Erwägungen wie im vorigen Versuch ist anzunehmen, dass dieser Farbstoff Methämoglobin ist.

Ergebnis. — Bei Hundeblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch V.

Versuchsreihe mit wässriger *Schweineblutlösung*. Genau wie in den vorigen Versuchen bei gleichem Zusatz zeigt sich wohl eine Aenderung in der Farbe, doch ist Methämoglobin offenbar nur in so geringer Menge gebildet, dass es sich nicht nachweisen lässt.

Ergebnis. — Bei Schweineblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000. Vielleicht, so glaubte ich, ist die undeutliche, nicht nachweisbare Bildung von Methämoglobin daraus zu erklären, dass bei allen diesen Versuchen recht altes Blut verwendet wurde.

Versuch VI.

Dieser Versuch wird mit dem *Blut von einem Meerschweinchen* angestellt. Die dazu benutzte Giftlösung hatte lange Zeit gestanden. Es ergiebt sich hierbei, obwohl die Giftauflösung noch normal scheint, kein Resultat, d. h. keine Blutzersetzung. Einige weitere Versuche, die mit dem *Blut von noch anderen verschiedenen Tieren* angestellt wurden, ergaben auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes jetzt gar kein Resultat mehr, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung durch das Stehen sich verändert hatte. Dass etwa nicht das Blut dieser Tiere gegen unser Gift immun ist, erhellt daraus, das später angestellte Versuche mit dem Blut derselben Tiere Resultate ergaben, sobald die Giftauflösung einigermassen frisch war. *Die methämoglobinbildende Wirkung unseres Giftes, des salzsauren Methylphenmorpholins, geht also zum grossen Teil oder völlig verloren, sobald die Giftauflösung einige Zeit dem Licht und der Luft ausgesetzt war*, wobei vermutlich eine Oxydation stattgefunden haben dürfte.

Versuch VII.

Versuchsreihe mit wässriger *Taubenblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. frischem salzsaurem Methylphenmorpholin wird das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. tritt keine Wirkung mehr ein.

Ein zweiter Versuch mit dem Blut einer andern Taube ergiebt genau dasselbe Resultat.

Ergebnis. — Bei Taubenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit wässriger *Fischblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0, 2,5 und 1,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine hellgelbe Farbe umgewandelt. Im Spektrum dieser Flüssigkeit sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen Streifen aufgetreten. Bei Zusatz von 0,5 mgr. tritt keine Wirkung des Giftes mehr ein.

Ergebnis. — Bei Fischblutlösung macht unser Gift das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen verschwinden bei einer Konzentration von

1 : 20,000. In Wahrheit geht es wohl in Methämoglobin über, nur liess sich dieses der grossen Verdünnung wegen nicht nachweisen.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit wässriger *Froschblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 5,0 und 2,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin findet sich nach 24 Stunden ein gelblich brauner Niederschlag in den Giftgläschen gegen über einem roten in den Kontrollgläschen. Im Spektrum der umgeschüttelten Blutgiftlösung sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten.

Ergebnis. — Bei Froschblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch X.

Versuchsreihe mit wässriger *Hühnerblutlösung*. Beim Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind.

Ergebnis. — Bei Hühnerblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Zusammenfassung. — Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholin auf defibriniertes, in destilliertem Wasser 1 %ig gelöstes Blut besteht in Bildung von Methämoglobin, wofern ein frisch dargestelltes oder wenigstens ein frisch gelöstes Präparat verwendet wird. Alte Lösungen wirken viel weniger oder gar nicht.

2. VERSUCHE MIT BLUTKOCHSALZMISCHUNGEN.

Benutzt wurde ein Gemisch aus 1 c.c. Blut und 99 c.c. physiologischer (0,75 %iger) Kochsalzlösung.

Versuch I.

Es werden 8 Gläser aufgestellt, welche je 20 c.c. 1 %ige *Schweineblut*kochsalzlösung enthalten.

Glas I. III. V. VII. erhalten

Zusatz 10,0 7,5 5,0 2.5 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin um 5 h. 17′.

5 h 25′ Im Giftgläschen I, III, V macht sich eine Auflösung der roten Blutkörperchen bemerkbar, indem die Deckfarbe in eine Lackfarbe übergeht; zugleich zeigt sich in Giftgläschen I und III ein Uebergang der roten Farbe der Blutlösung in eine braune Farbe.

5 h. 40′. In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII gar nicht.

Nach 24 Stunden : In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII ein ganz geringer Teil, ausserdem in I, III und V eine deutlich braune Farbe der Lösung im Gegensatz zu der roten Farbe der Blutlösung.

Das spektroskopische Bild der Blutlösung zeigt zwei Streifen im Grün, also das Spektrum des Oxyhämoglobin, das der braungefärbten Blutgiftlösung einen ganz undeutlichen Streifen im Rot, was auf die Anwesenheit von Methämoglobin deutet. Ausserdem färbt sich die Blutgiftlösung bei Zusatz von einem Tropfen kohlensauren Natron wieder rot wie normales Blut, was ebenfalls das Vorhandensein von Methämoglobin beweist.

Ergebnis. — Bei Schweineblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2665, teilweise Auflösung bei einer Konzentration von 1 : 8000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut einer wilden *Ente*. Bei Zusatz von 10,0 und 7,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, ebenso ist das Stroma braun gefärbt. Bei Zusatz von 5,0 mgr. wird ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 2,5 mgr. auch noch, aber ausserordentlich wenig.

Im Spektrum der braunen Blutgiftlösung sieht man einen ganz schmalen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet.

Ergebnis. — Bei Entenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2665; teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch III.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von einem *Meerschweinchen*. Bei Zusatz von 10 0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, welche spektroskopisch einen ganz schmalen Streifen im Rot zeigt und damit das Vorhandensein von Methämoglobin beweist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. tritt keine Wirkung des Giftes mehr ein.

Ergebnis. — Bei Meerschweinchenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch IV.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut eines gesunden *Menschen*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und zwar beginnt die Auflösung sich schon nach fünf Minuten zu zeigen; die rote Farbe der Blutlösung wird infolge der Einwirkung des Giftes in eine braunrote bis braune umgewandelt. Das Spektrum der braun gefärbten Giftlösung zeigt einen schmalen Streifen im Rot, also ist hier Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 2,5 mgr. ist das Gift ohne jede Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis. — Bei Menschenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch V.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von mehreren *Fröschen*. Bei Zusatz von 10,0 u. 5,0 mgr. salzs. Methylphenmorpholin werden die roten Blutkörperchen aufgelöst. Der in den Giftgläschen entstandene Niederschlag ist gelblich braun, auch bei Zusatz von 2,5 mgr., gegen den roten in den Kontrollgläschen. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind. Wie schon oben erwähnt, wird wohl auch hier Methämoglobin gebildet worden sein, nur war seine Menge zu gering, um einen Absorptionsstreifen zu liefern. Methämoglobin ist nämlich nur in einer etwas concentrierteren Lösung bequem nachweisbar.

Ergebnis. — Bei Froschblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Einige weitere Versuche, die mit dem Blut von verschiedenen Tieren angestellt wurden, ergaben, auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes, gar kein Resultat, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung schon einige Tage alt war und dadurch, wie schon oben erwähnt, die Wirkung des Giftes verloren geht.

Versuch VI.

Aufstellung von Gläsern mit *Rinderblut*kochsalzlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. *frischem* salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und das Oxyhämoglobin in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch durch einen Streifen im Rot nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. wird nur ein sehr kleiner Prozentsatz der roten Blutkörperchen aufgelöst und gar kein Methämoglobin gebildet.

Ergebnis. — Bei Rinderblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin, teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Ein weiterer Versuch mit *Rinderblut* ergiebt nach einiger Zeit folgendes Resultat :

Bei Zusatz von 20,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und Methämoglobin gebildet, was aus dem Spektrum der Giftblutlösung zu erkennen ist. Bei Zusatz von 10,0 mgr. wird in diesem Falle nur ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und kein Methämoglobin gebildet.

Der nächste Versuch wird angestellt, nachdem die Giftlösung noch länger gestanden hat, mit dem Blut von Meerschweinchen. Das Resultat ist vollständig negativ.

Das teilweise negative Resultat dieser Versuche mit Rinderblut und Meerschweinchenblut im Gegensatz zu den vorigen Versuchen spricht wiederum für unsere Annahme, dass unser Gift nach einiger Zeit seine Wirkung auf Blut, bestehend in Auflösung der roten Blutkörperchen und Methämoglobinbildung, teilweise oder völlig verliert.

Versuch VII.

Gleiche Versuchsreihe mit *Taubenblut*kochsalzgemisch. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Das spektroskopische Bild der umgewandelten Lösung zeigt, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 2,5 mgr. hat unser Gift keine Wirkung mehr auf Taubenblut.

Ergebnis. — Bei Taubenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Ein ganz merkwürdiges Resultat erhielt ich, als ich salzsaures Methylphenmorpholin auf das Blut der *Taube*, die subcutan chronisch mit unserer Substanz vergiftet und erst nach eingetretener Immunisierung geschlachtet worden war, einwirken liess. Ich fand nämlich bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. unseres Giftes nach einem Zeitraum von fünf Stunden die roten Blutkörperchen nicht nur nicht aufgelöst, sondern als Klumpen zusammengeballt am Boden der Gläschen liegend. Beim Filtrieren der umgeschüttelten Flüssigkeit bleibt auf dem Filter ein dunkelbraunroter Niederschlag zurück, der mit destilliertem Wasser eine rote Flüssigkeit als Filtrat ergiebt. Diese letztere enthält auf Grund der spektroskopischen Untersuchung Oxyhämoglobin und Methämoglobin, letzteres in geringerem Grade als ersteres. Bei Zusatz von 2,5 mgr. bleibt das Gift ohne sichtbare Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis. — Beim Blut einer Taube, die längere Zeit subcutan mit salzsaurem Methylphenmorpholin vergiftet ist, erfolgt also *Agglutination der roten Blutkörperchen statt Hämolyse* bei einer Konzentration des zugesetzten Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin. *Offenbar hatte im Blute Bildung einer antihämolytisch wirkenden Substanz stattgefunden.* Der Versuch soll den Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen bilden.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit *Kaninchenblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine hellgelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist in der Giftblutlösung Methämoglobin nachzuweisen. Bei Zusatz von 2,5 mgr. werden auch noch rote Blutkörperchen aufgelöst, aber nur ausserordentlich wenige.

Ergebnis. — Bei Kaninchenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Methämoglobinbildung, teilweise Auflösung bei einer Konzentration von 1 : 8000.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit *Hundeblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0. 7.5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin, (u. zwar diente als Zusatz absichtlich eine Lösung, die schon einige Tage alt war) wird kein Resultat erzielt in einem Zeitraum von 24 Stunden. Dann werden nochmals zu jedem Giftgläschen je 10,0 mgr. zugefügt, worauf ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine dunkelbraune Farbe umgewandelt wird. Das Spektrum dieser dunkelbraunen Flüssigkeit zeigt einen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 12,5 mgr. entsteht ebenfalls Methämoglobin, aber die Auflösung der roten Blutkörperchen ist eine ausserordentlich geringe.

Ergebnis. — Bei Hundeblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1600 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch X.

Versuchsreihe mit *Katzenblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 20,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 5,0 mgr. gar keine mehr, dagegen wird noch bei Zusatz von 2,5 mgr. Methämoglobin gebildet, wenn auch sehr wenig und spektroskopisch nur ganz undeutlich nachweisbar.

Ergebnis. — Bei Katzenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1000, teilweise bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch XI.

Versuchsreihe mit *Fischblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0 und 2,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin ist schon im Verlauf von 15 Minuten die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine ganz hellgelbe, fast farblose umgewandelt. Gleichzeitig hat sich ein brauner Bodensatz niedergeschlagen, der mit destilliertem Wasser eine gelbe Flüssigkeit entstehen lässt. Die spektroskopische Untersuchung dieser Flüssigkeit ergiebt, dass die Streifen des Oxyhämoglobins verschwunden, aber keine neuen Spektralstreifen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 1,0 mgr. erhält man dasselbe Resultat, wenn auch erst nach längerer Zeit. Bei Zusatz von 0,5 und 0,25 mgr. zeigt sich die Wirkung des Giftes darin, dass sich kein Bodensatz von niederfallenden intakten roten Blutkörperchen bildet, wie in den Kontrollgläschen.

Ergebnis. — Bei Fischblut macht salzsaures Methylphenmorpholin das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen scheinbar verschwinden bei einer Konzentration von 1 : 20000.

Versuch XII.

Gleiche Versuchsreihe mit *Hühnerblut*kochsalzmischnng. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird ein Teil der roten Blutkörperchen

aufgelöst und die rote Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt, in der, spektroskopisch nachgewiesen, Methämoglobin enthalten ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. zeigt sich keine Wirkung mehr.

Ergebnis. — Bei Hühnerblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Zusammenfassung : *Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholins auf Blutkochsalzlösungen besteht in Auflösung der roten Blutkörperchen und Bildung von Methämoglobin* aus dem gelösten Oxyhämoglobin. *Alt gewordene Lösungen des Giftes verlieren ihre Wirkung auf Blutkörperchen wie auf Blutlösungen.* Länger dauernde Vergiftung von Tieren mit unserem Gift scheint im Blute dieser Tiere *Bildung eines antihämolytisch und agglutinierend wirkenden Schutzstoffes* zu veranlassen.

Ziehen wir zum Vergleich eine Tabelle heran, die einige Giftstoffe enthält, welche rote Blutkörperchen auflösen, so ist unsere Substanz in folgender Weise einzureihen. Auf die von Walther Frieboes untersuchten hämolytischen Substanzen der Guajakrinde sowie der Zweige und Blätter des Guajakbaumes gehe ich nicht mit ein, da diese Versuche erst lange nach den meinigen angestellt worden sind. Ich verweise betreffs derselben auf die gleichzeitig mit diesem Hefte bei F. Enke in Stuttgart erscheinende Monographie des Genannten.

Tabelle der Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung 100 fach verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

NAME DER SUBSTANZ	VÖLLIGE Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von	TEILWEISE	Nach welchem BEOBACHTER
Sarsasaponin	1 : 125000	1 : 350000	Schulz
Parillin	1 : 100000	1 : 350000	Schulz
Cyclamin	1 : 100000	1 : 285000	Tufanow
Digitonein	1 : 100000	1 : 125000	Kruskal
Digitonin	1 : 80000	1 : 100000	Kruskal
Yuccasaponin	1 : 75000	1 : 100000	Kruskal
Amor. Smilasaponin Merck.	1 : 50000	1 : 70000	Kruskal
» » »	1 : 50000	1 : 75000	Schulz
Herniariasaponin	1 : 40000	—	Kobert
Kryst. Smilasaponin Merck.	1 : 30000	1 : 35000	Kruskal
Levant. Sapotoxin	1 : 20000	1 : 50000	Kruskal
Agrostemmasapotoxin	1 : 15000	1 : 30000	Kruskal
Sapindussapotoxin	1 : 14000	1 : 25000	Kobert
Senegin	1 : 12000	1 : 32000	Atlas
Quillajasapotoxin	1 : 10000	1 : 150000	Kobert
Solanin	1 : 8300	1 : 120000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8000	1 : 100000	Kobert
Ricinussolvin	1 : 5000	1 : 8000	Kobert
Saporubrin	1 : 4000	—	v. Schulz
Salzsaures Methylphenmorpholin	**1 : 4000**	**1 : 8000**	**Becker**
Jodcyan	1 : 5000	1 : 80000	Goldfarb
	1 : 2500	1 : 5000	Kobert
Chamälirin	1 : 700	1 : 800	Kruskal
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1500	Rywosch
Taurochols. Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidins. Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Hyochols. Natron	1 : 200	—	Rywosch
Kohlens. Natron	1 : 70	1 : 150	Kobert
Glykochols. Natron	1 : 50	—	Rywosch
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	Kruskal
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Fassen wir die völlige und teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen und die Bildung von Methämoglobin in eine Tabelle zusammen, so sind die verschiedenen Blutarten in folgender Weise der Reihe nach zu ordnen.

Tabelle der Auflösung und Methämoglobinbildung verschiedener mit physiologischer Kochsalzlösung 100 fach verdünnter Blutarten durch salzsaures Methylphenmorpholin.

NAME DER BLUTART	VÖLLIGE	TEILWEISE	Bildung von Methämoglobin erfolgt noch bei einer Konzentr. des Giftes von
	Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von		
Fischblut	1 : 20000	—	1 : 20000
Froschblut	1 : 4000	—	1 : 8000
Taubenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Hühnerblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Meerschweinchenblut .	1 : 4000	—	1 : 4000
Kaninchenblut . . .	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Rinderblut	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Menschenblut . . .	1 : 4000	—	1 : 4000
Entenblut	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Schweineblut . . .	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Katzenblut	1 : 1000	1 : 2000	1 : 8000
Hundeblut	—	1 : 1600	1 : 1600

3. TIERVERSUCHE.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält 2 c.c. = 10 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 15 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; der nach drei Stunden aufgefangene Harn ist ganz farblos. Nach 24 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit, die trotz Zusatz von einem Tropfen Schwefelammonium und nachherigem Schütteln mit Luft keine Spektralstreifen ergiebt. Darauf erhält der Frosch wieder 2 c.c. = 10 mgr. und nach zwei Tagen, während deren er gesund bleibt, nochmals 2 c.c. = 10 mgr. Am nächsten Tage wird der Frosch geschlachtet; makroskopisch ist nichts zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : Die *Leber* ist sehr hyperämisch ; in mehreren Gallengängen u. z. in solchen, die ziemlich dick und mit Epithel ausgekleidet sind, finden sich typische Gallengangscylinder, die den Harncylindern nicht unähnlich sind und zum Teil Epithelien einschliessen.

In der *Niere* finden sich neben hyalinen Cylindern auch solche, die Epithelien einschliessen.

Ergebnis. — Für Frösche ist eine Dosis von 10 mgr. nicht tötlich, doch bewirkt das Gift anatomische Veränderungen im Organismus, bestehend in Hyperämie der Leber und Bildung von Cylindern in der Niere.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält 1 c.c. = 5 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 25 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem

Teller eine rötliche Flüssigkeit, die keine Spektralstreifen ergiebt. Beim Auspressen lässt der Frosch einen grünlichen Tropfen Harn. Der Frosch erhält zum zweiten Male 1 c.c. = 5 mgr., worauf er bereits nach 8 Minuten Rückenlage erträgt. Nach zwei Tagen erhält er wieder 5 mgr. und wird dann am nächsten Tage geslachtet. Die *Sektion* ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leberstückchen eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* sieht man Herde u. z. recht ausgedehnte, in denen die Kerne zu homogenen Klümpchen werden und allmählich an Grösse einbüssen. Manchmal gelingt es Herde in dem Stadium zu finden, wo nur noch ein allgemeiner Detritus übrig geblieben ist.

Ergebnis. — Eine Dosis von 5 mgr. bewirkt bei Fröschen Untergang von Lebergewebe, ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch III.

Ein Frosch erhält 4 c.c. = 20 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 12 Min. erträgt er Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit; beim Auspressen erhält man einen grünen Tropfen Harn. Der Frosch erhält nochmals 20 mgr. und stirbt nach ca. 36 Stunden. Bei der *Sektion* ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* sieht man an einigen Stellen beginnenden Kernschwund. In den *Nieren* finden sich vereinzelte Cylinder, aber in jedem Schnitt; die Glomeruli sind sämmtlich frei.

Ergebnis. — Eine Dosis von 20 mgr. ist für Frösche tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Untergang von Lebergewebe und Bildung von Harncylindern.

Versuch IV.

Ein Frosch erhält 4 c.c. = 20 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin, nach zwei Tagen eine nochmalige Dosis von 20 mgr. Nach weitern zwei Tagen werden ihm mehrere c.c. Harn ausgedrückt; derselbe ist obwohl sehr reichlich, von hell gelbbrauner Farbe, ergiebt jedoch keine Methämoglobinreaktion.

Ausserdem werden aus dem Rücken mehrere c.c. einer anscheinend stark bluthaltigen homogenen Flüssigkeit herausgepresst; dieselbe wird centrifugiert. Es bilden sich dabei zwei scharf getrennte Schichten, die obere ganz klar und hell gelbbraun, die untere dunkelbraunrot. Bei der mikroskopischen Untersuchung der unteren Schicht findet man unveränderte Blutkörperchen mit deutlicher wesentlicher Vermehrung der Leukocyten. Die obere Schicht ist fast in toto durch Fibrinbildung erstarrt: sie wird zerrieben, eingedunstet und dann mit Alkohol ausgezogen.

Nach nochmaliger Eindunstung des alkoholischen Auszuges wird die Reaktion mit dem MARQUIS'schen Reagenz versucht, aber ohne Erfolg, vielleicht weil der Rückstand zuviel Verunreinigungen enthält.

Nach weiteren zwei Tagen ist der Frosch gestorben. Bei der Sektion findet man eine ikterische, gelbbraune Verfärbung der Leber, sonst makroskopisch nichts; es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* finden sich zahlreiche Herde, welche so klein sind, dass bei starker Vergrösserung mehrere in einem Gesichtsfeld zu sehen sind.

In diesen Herden sind die Zellen und deren Kerne teils ganz destruiert, teils im Zerfall begriffen. Neben den ganz degenerierten Herden sieht man solche, wo sich sogenannte vacuoläre Degeneration findet.

Die *Niere* des Frosches zeigt sowohl im Längsschnitt als im Querschnitt der gewundenen Harnkanälchen Cylinder. Dieselben bestehen aus einer homogenen, sich schwach färbenden Grundsubstanz und sind mit Vacuolen durchsetzt. Es ist möglich, dass ein Teil dieser scheinbaren Vacuolen auf Fett beruht, welches durch das Härtungsmaterial ausgezogen ist. Man kann diese Cylinder auch in den Hauptsammelröhren nachweisen, sie reichen bis ins Nierenbecken. Weiter finden sich auch in den allerengsten Kanälen, die wohl den Henle'schen Schleifen entsprechen, ganz besonders reichlich Cylinder.

Ergebnis. — Dasselbe wie in Versuch III.

Versuch V.

Der Versuch betrifft eine *Taube*, die nach einander folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin subcutan erhält :

Am	12.	erhält	sie	10	mgr.
»	13.	»	»	20	»
»	14.	»	»	20	»
»	15.	»	»	20	»
»	16.	»	»	20	»
»	18.	»	»	40	»
»	19.	»	»	100	»

Nach dieser letzen Dosis bekommt sie Krämpfe u. z. hauptsächlich Zuckungen in der Nackenmuskulatur, die aber bald vorübergehen.

Am 26. wird sie geschlachtet; makroskopisch sind keinerlei Veränderungen zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : Wenn man mit schwacher Vergrösserung die *Leber* durchmustert, nimmt man Stellen wahr, die durchlöchert erscheinen. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass es sich um vacuoläre Degeneration handelt.

Die *Niere* ist normal.

Ergebnis. — Bei Tauben bewirkt eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu einem Decigramm zwar Erkrankung des Lebergewebes, aber ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch VI.

Der Versuch betrifft ein *Meerschweinchen*, welches folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält :

Am	19.	erhält	es	10	mgr.
»	20.	»	»	15	»
»	21.	»	»	20	»
»	22.	»	»	25	»
»	23.	»	»	25	»
»	25.	»	»	25	»
»	26.	»	»	35	»

Das Tier macht nach allen diesen Dosen keinen kranken Eindruck, ist aber in der Nacht vom 28. zum 29. gestorben. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts; es werden Leber, Milz und Nieren eingelegt.

Mikroskroskopischer Befund: Die beiden Präparate der *Milz* lassen nichts erkennen, was auf starkere Hamoglobinzersetzung deuten konnte. Man findet allerdings hier Körnchen und Schollen, welche Eisen enthalten und als Reste zersetzter Blutkörperchen anzusehen sind. (Hämosiderin). Bis zum gewissen Grade ist dieser Befund jedoch beim Meerschweinchen normal.

In der *Leber* ist nichts zu finden, was auf Blutzersetzung schliessen liesse.

In der Niere findet man in vielen geraden Kanalchen, wo dieselben im Längsschnitt getroffen sind, lange Cylinder, welche oft bei starker Vergrösserung ein halbes Gesichtsfeld durchlaufen. Dieselben sind bei dem Prozess des Härtens geschrumpft und füllen das Lumen des Kanals nicht mehr vollständig aus; grade deshalb aber sind sie deutlicher zu erkennen. Es sind sogenannte hyaline oder Fibrincylinder, d. h. sie haben keine Struktur und nehmen Farbstoffe nur sewhach auf. Epitheliale Beimengungen konnte ich bei ihnen nicht wahrnehmen. Das Lumen mancher Sammelröhren ist durch solche Massen ganz oder teilweise ausgefüllt. Es ist nach diesem Befunde kein Zweifel, dass das Tier auch in vita solche entleert hat.

Die meisten Glomeruli sind frei, ihr Kapselraum ist leer; nur bei einzelnen Glomerulis haben Blutaustritte stattgefunden, welche den ganzen Kapselraum ausfüllen. Die Blutgefässe zwischen den Harnkanälen sind reichlich gefüllt, doch sind Blutungen in die Harnkanäle nicht nachweisbar. Auch in den HENLE'schen Schleifen sind solche Cylinder nachweisbar. An einem andern Schnitt der Niere sieht man, dass in den HENLE'schen Schleifen sich nicht nur Cylinder, sondern auch Blut finden. In den weiteren Kanälchen sind in diesem Stück die Cylinder nur sehr spärlich.

In vielen Präparaten ist Formalinpigment aufgetreten, was wohl zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass das Gift das Blut zersetzt, denn in ganz normalen Organen bildet sich bei richtiger Handhabung kein Formalinpigment.

Ergebnis. — Für Meerschweinchen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 35 Milligramm tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Blutzersetzung in der Milz, Blutaustritte und Bildung von Harncylindern in der Niere.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine *Katze*, welche folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält:

Am	1.	erhält	sie	0,05	gr.	subcutan
»	2.	»	»	0,1	»	
»	3.	»	»	0,2	»	
»	4.	»	»	0,25	»	
»	6.	»	»	0,35	»	
»	8.	»	»	0,35	»	

Der Harn der Katze wird nach einigen Tagen dunkelbraun, fast schwarz, dann wieder heller; die Untersuchung auf Bilirubin nach HAMMARSTEN ergiebt stets ein

negatives Resultat, die Untersuchung auf Eiweiss stets ein positives, allerdings sind die Eiweissmengen nur sehr gering. Sonst ist die Katze nach allen diesen Dosen vollkommen gesund, sie wird am 10. getötet. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In den *Nieren* finden sich nur normale Verhältnisse, namentlich ist nichts vorhanden, was an vorhanden gewesene Hämoglobinurie denken liesse.

In der *Leber* zeigt das Protoplasma der Zellen sämtlicher Leberläppchen vacuoläre Degenerationen. Die Kerne sind zum grössern Teil erhalten und von normaler Gestalt. Ein kleinerer Teil der Kerne ist offenbar in Untergang befindlich und zeigt sich daher der betreffende Kern bedeutend verkleinert und von unregelmässiger Gestalt. Dieser Befund ist in verschiedenen Teilen der Leber nachzuweisen.

Ergebnis. — Für Katzen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 1/3 Gramm pro Tier nicht tötlich, vielmehr findet eine Gewöhnung an das Gift statt, oder vielmehr, wie die neuesten Untersuchungen von FAUST sicher ergeben, « besteht keine direkte Gewöhnung der Gewebe an das Gift, sondern die immer rascher und vollständiger vor sich gehende Ausstossung des Giftes durch den Harn, hauptsächlich aber durch die Faeces bedingt das unerklärte Ausbleiben toxischer Wirkung bei steigender Giftdosis ».

Versuch VIII.

Eine *Katze* erhält 6 c.c. = 0,3 gr. salzsaures Methylphenmorpholin subcutan. Nach einer Stunde zeigt sich ein deutlicher Speichelfluss, es wird mithin das Gift durch die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle ausgeschieden, was eine abnorm starke Sekretion der Speicheldrüsen veranlasst. Ein Teil dieses Speichels wird aufgefangen, mit Alkohol versetzt und eingedunstet; die Untersuchungen nach DRAGENDORFF, FERDINAND MEYER und mit Phosphorwolframsäure ergeben keine Reaktionen, folglich ist im Speichel kein Alkaloid enthalten.

In dem Harn, der wie normaler Katzenharn aussieht, ist spektroskopisch Blutfarbstoff nicht nachzuweisen; die Untersuchung auf Eiweiss ergiebt ein positives Resultat, u. z. nach ESBACH und SPIEGLER stark positiv, die Kochprobe positiv; ferner ergiebt der von der Kochprobe filtrierte Harn mit ESBACH ein negatives Resultat; mithin ist die erste Esbachprobe positiv geworden durch das im Harn enthaltene Eiweiss. Im übrigen ist die Katze völlig gesund. Sie erhält vier Tage nach der subcutanen Injektion 8 c.c. = 0,4 gr. salzsaures Methylphenmorpolin in die Vena jugularis injiciert. Am nächsten Tage scheint sie vollkommen gesund und hat gar keine, namentlich keine Excitationserscheinungen, gezeigt. Der Harn ist hellgelb, trübe, schwach alkalisch reagierend und enthält kein Eiweiss. In der übernächsten Nacht ist die Katze gestorben. Die Sektion ergiebt folgendes :

Der Pylorusteil des *Magens* und der erste Teil des *Dünndarms* sind mit Galle imbibiert, ein Zeichen, dass in letzter Zeit abnorm viel Galle gebildet ist; die Galle selbst aus der Gallenblase ist frei von Blutfarbstoff. In der *Harnblase* finden sich einige Kubikcentimeter eines hellgelben, trüben Harnes. In einer der retroperitonealen *Lymphdrüsen*

findet sich ein alter, jetzt verkalkter Herd. Die *Milz* ist recht gross, doch macht sie nicht gerade den Eindruck einer akuten Schwellung. Die *Nieren* sind ebenfalls recht gross, in der Rinde ist die für alte Katzen physiologische starke Verfettung bemerkbar, die Pulpa ist infolge der durch die Verfettung bedingten Stauung etwas blutreicher als normal. In der *Leber* ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden. In der *Herzmuskulatur* fallen dunkle, in den Papillarmuskeln sitzende Stellen auf, welche wohl auf Blutungen beruhen können; auf dem Durchschnitt sehen dieselben braun aus. Die *Lungen* sind normal. Die Untersuchung der ganzen Harnmenge, welche die Katze während der ganzen Vergiftungszeit gelassen hat, ergiebt folgendes Resultat :

a) Der Harn nach der subcutanen Injektion ist, wie schon erwähnt, eiweisshaltig.

Die ganze Menge wird mit Bleiacetat versetzt, um die Unreinigkeiten zu entfernen, und filtriert. Dann machte ich die Flüssigkeit alkalisch durch einen Tropfen Ammoniak und setzte Isobutylalkohol zu. Nachdem sich dieser nach dem Umschütteln wieder oben abgesetzt hat, die untere Flüssigkeit abgelassen und der Isobutylalkohol noch mit Wasser gewaschen worden ist, wird er durch ein trockenes Filter filtriert und dann eingedunstet. Die so gewonnene Substanz wird in Wasser gelöst und auf Alkaloide untersucht : 1) Phosphorwolframsäure und Salzsäure ergeben einen voluminösen Niederschlag, 2) Phosphormolybdänsäure ebenfalls, 3) Eisenchlorid bewirkt eine tiefbraunrote Färbung, 4) die braune Lösung von rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid wird zu einem blauen Niederschlag in dunkelgrüner Lösung reduziert, 5) Goldchlorid bewirkt tief braunrote Färbung, 6) das MILLON'sche Reagenz — salpetersaures Quecksilberoxyd und Natriumnitrit — bewirkt beim Erwärmen eine tief rotbraune Färbung. Die Anwesenheit eines dem Morphin ähnlichen Körpers war damit dargethan und zwar war offenbar unsere Substanz unverändert übergegangen.

b) Der Harn vom nächsten Tage wird mit Phosphorwolframsäure ausgefällt und filtriert. Der Niederschlag auf dem Filter wird mit Barythydrat zersetzt, mit Alkohol in Wasser gelöst. Diese Lösung ergiebt ein positives Resultat mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und mit dem Reagenz von BROUARDEL und BOUTMY.

c) Der Harn nach der intravenösen Injektion ist, wie schon erwähnt, frei von Eiweiss. Ein Teil wird mit Alkohol gereinigt und durch Eindunsten wieder vom Alkohol befreit. Die übrige Menge des Harns wird mit Bleizucker gereinigt. Mit diesen beiden gereinigten Harnmengen ergeben positives Resultat : 1) Phosphorwolframsäure, 2) Phosphormolybdänsäure, 3) Eisenchlorid, 4) Goldchlorid, 5) Rotes Blutlaugensalz und Eisenchlorid.

d) Der bei der Sektion in der Harnblase vorgefundene Harn ergiebt ein positives Resultat mit Goldchlorid und mit rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid. Alle diese Reaktionen weisen nach, dass sich ein Alkaloid, offenbar unser Gift, im Harn findet; es geht daraus hervor, dass während der ganzen Zeit der Anwesenheit unseres Giftes im Organismus der Katze ein nicht unbeträchtlicher Teil desselben durch den Harn ausgeschieden ist. Bekanntlich geht vom Morphin nur ein verschwindender Bruchteil durch den Harn fort.

Mikroskopischer Befund : *Leber* : In den grossen Gallengängen findet sich auf den Schnitten nicht normale Galle, sondern grosse Gallengangscylinder, welche überaus reichliche, morphotische Gebilde einschliessen, die entweder Kerne zu Grunde gegangener Zellen oder Kerne des Gallengangsepithels sein können oder vielleicht auch durch Umwandlung von Blutkörperchen zu erklären sind. An einigen Stellen haben

diese Kerne sich mit Farbstoffen gefärbt, können also keine roten, höchstens weisse Blutkörperchen sein. Die Leberzellen sind im Grossen und Ganzen erhalten, jedoch finden sich Inseln im Gewebe, wo sie in Auflösung begriffen sind. An manchen Stellen haben ins Lebergewebe Blutaustritte stattgefunden u. z. gerade an Stellen, wo das Gewebe in Degeneration begriffen ist. Die *Milz* ist normal, nur blutreicher.

Niere: Man sieht in einzelnen Kanälen nach der Papille zu Cylinder, in welche Kerne mit verbacken sind; in anderen Kanälen solche, die nur aus homogenen Massen bestehen. In vielen Harnkanälen sieht man die Epithelien im Zustande starker Degeneration, die auch die Kerne mit befallen hat und dieselben in Chromatinbröckelchen zerfallen lässt. Auch Blutaustritte in die Lumina sind wahrnehmbar. Weiter ist in der Niere die für eine Katzenniere bis zum gewissen Grade physiologische Fettinfiltration der Rinde wahrnehmbar. Man sieht auch in der Rinde in vielen Harnkanälen einen abnormalen Inhalt, namentlich auch viele « Tröpfchen » (BOSTROEM'sche Tropfen), sie haben etwa die Grösse von Blutkörperchen, sind rundlich und befinden sich immer in grosser Zahl bei einander, sie können auch zu Cylindern verkleben. Die Kapseln der Glomeruli sind zum grössten Teil frei, in einzelnen derselben findet sich jedoch ebenfalls Anhäufung pathologischer Massen u. z. ebenfalls in Tröpfchenform. Die HENLE'schen Schleifen sind ebenfalls z. T. ausgefüllt mit Exsudat. In manchen Sammelröhren sind auch reichliche Blutmassen unter Verlust der Struktur der Blutkörperchen mit in Cylinderbildung begiffen.

Die *Darmschleimhaut* ist normal.

Ergebnis. — Leber und Nieren sind schwer verändert u. z. offenbar im Zusammenhang mit primärer Alteration der Blutkörperchen und der Gefässwandungen durch ein Blutgift. Für Gefässalteration spricht das Auftreten von Blutaustritten in die Harnkanäle und in die Lebersubstanz. Für schwere Störung der Leberthätigkeit spricht ausserdem das Auftreten der kernhaltigen Gallengangscylinder und die inselförmigen Nekrosen im Lebergewebe. Für das Auftreten schwerer Nierenalteration führe ich als Beweis an ausser den schon genannten Blutaustritten 1. das Auftreten von sogenannten « BOSTROEM'schen Tröpfchen » in den Glomeruluskapseln und in den gewundenen Kanälen; 2. die Bildung von Cylindern bis hinunter in die Sammelröhren enthaltend *a*) Tröpfchen, *b*) hyaline Massen, vielleicht Fibrin, *c*) epitheliale Kerne, *d*) völlig umgewandelten Blutfarbstoff, der keine Blutkörperchen mehr erkennen lässt; 3. die Degenerationen der Nierenepithelien und deren Kerne in den gewundenen Kanälen. Im Darm ist auffallender Gallenreichtum zu notieren.

Versuch IX.

Eine *Katze* von 3 3/4 kgr. Gewicht erhält 1,2 gr. frisch dargestelltes salzsaures Methylphenmorpholin auf einmal subcutan, erkrankt sofort typisch und stirbt nach vier Tagen unter schwerster Hämoglobinurie.

Die *Sektion* ergiebt folgendes : In der *Blase* blutig gefärbter, aber keine intakten Blutkörperchen enthaltender Harn mit schwarzem Bodensatz. Der vorher gelassene

Harn ebenfalls schwarzbraun. Beide Portionen ergeben neben Methämoglobinspektrum aber auch Oxyhämoglobinspektrum. In der Niere finden sich sehr zahlreiche Methämoglobincylinder. Andere Organe werden nicht untersucht.

Ergebnis. — Unser Gift macht schwere Methämoglobinurie.

4. EINIGE REAKTIONEN VON SALZSAUREM METHYLPHENMORPHOLIN UND MORPHOXYESSIGSAUREM NATRON.

NAME DES REAGENS	Salzsaures Methylphenmorpholin	Morphoxyessigsaures Natron
1. Phosphorwolframsäure und Salzsäure	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser weisser Niederschlag
2. Phosphormolybdänsäure und Salzsäure	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser weisser Niederschlag
3. Silicowolframsäure	Dicker, weissflockiger Niederschlag	Geringer, weisser, flockiger Niederschlag.
4. Dragendorff's Reagens (Kaliumwismutjodid)	Reichlicher Niederschlag	Voluminöser orangefarbener Niederschlag
5. Ferd. Meyer's Reagens (Kaliumquecksilberjodid)	Geringe Trübung	Weisser Niederschlag
6. Millon'sches Reagens (Salpetersaures Quecksilberoxyd u. Kaliumnitrit)	Beim Erwärmen: Tief rotbraune Farbe	Beim Erwärmen: Hellgelbe Farbe
7. Esbach's Reagens	Dicker Niederschlag	Dicker, gelber Niederschlag. Nach 24 Std. prachtvolle nadelförm. Krystalle
8. Eisenchlorid	Tief braunrote Farbe, dann blaugrüne Farbe und fluorescierend	Tief braunrote Farbe
9. Rotes Blutlaugensalz	Dunkelbraune Farbe mit einem Stich in's Grüne	—
10. Rotes Blutlaugensalz und Eisenchlorid	Blauer Niederschlag in dunkelgrüner Lösung	Schwarzgrün. Niederschlag in grüner Lösung
11. Goldchlorid	Tief braunrote Farbe	Flockiger, gelbbraun. Niederschlag, der bald schwarz wird
12. Formaldehyd	Weisslicher Niederschlag	—
13. Jodjodkalium	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser, tief braunroter Niederschlag
14. Jodkaliumwismutjodid	?	Voluminöser, orangefarbener Niederschlag
15. Kaliumkadmiumjodid	Dicker Niederschlag	Voluminöser, gelblicher Niederschlag, später weiss
16. Kaliumpermanganat	Grünlich-gelber Niederschlag	Tief braunroter, dann schwarzer Niederschlag, in hellgelber Lösung

NAME DES REAGENS	Salzsaures Methylphenmorpholin	Morphoxyessigsaures Natron
17. Ammoniak	Rötlicher Niederschlag	—
18. Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak	Gelblich-braune Farbe	—
19. Wasserstoffsuperoxyd und Schwefelsäure	Dunkelgrüne, braune, braunrote, dann schwarzrote Verfärbung, sehr intensiv; Alkali wirkt entfärbend.	—
20. Platinchlorid	Schwarze, dann rotbraune Verfärbung, nach starkem Verdünnen schwarzer Niederschlag in rotbrauner Lösung.	Dicker gelber Niederschlag
21. Silbernitrat	Weisse Fällung, aber keine Reduktion	—
22. Kupfersulfat	—	—
23. Kaliumbichromat	Schwarzer Niederschlag, beim Kochen etwas grünlich	—
24. Gerbsäure	—	Weisslicher, sich zusammenballender Niederschlag
25. Chromsäure	Sehr voluminöser tiefrotbrauner Niederschlag, dann schwarz	Braunrote Farbe, beim Kochen sehr dunkel werdend
26. Bromwasser	Tiefrote, dann blaue Farbe, sehr empfindlich	Voluminöser gelber Niederschlag, bei Verdünnung hellgelb, nach 24 Std. rötlich
27. Marquis'sches Reagens (Formalinschwefelsäure)	Intensiv rote Farbe, die sich viele Stunden hält. Spektroskopisch ist das Orange verdunkelt, das Gelb und Grün völlig ausgelöscht.	Violette Farbe. Spektroskopisch ist das Gelb und die erste Hälfte des Grün ausgelöscht.

Zusammenfassung der Ergebnisse. — Das salzsaure Methylphenmorpholin besitzt keine der dem Morphium zukommenden narkotischen Wirkungen. Auf die *Katze* wirkt es daher auch *nicht excitierend* und macht bei ihr *keine Pupillenerweiterung.* Bei grossen Dosen tötet es unter *schwerer Zersetzung des Blutes,* u. z. handelt es sich um *Hämolyse* der roten Blutkörperchen und um *Methämoglobinbildung.* Sekundär schliessen sich daran *Degenerationen* und andere Erscheinungen. Wie beim Morphium ist auch hier eine *Gewöhnung an das Gift wahrnehmbar.* Darin spricht sich allerdings eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Morphin aus. Im Gegensatz zu dem Morphin wird die *Hauptmenge des Giftes durch den Harn* aus dem Organismus ausgeschieden.

V. — Ueber Amidophenanthren.

Es ist ganz sicher erwiesen, dass im Morphinmolekül ein Phenanthrenkern steckt. Es muss daher von theoretischem Interesse sein, die Wirkung stickstoffhaltiger Phenanthrenderivate zu studieren. Im Handel giebt es diese nicht. Ich verdanke zwei derselben Herrn Docenten J. SCHMIDT (1) in Stuttgart, welcher dieselben kürzlich dargestellt und beschrieben hat. Ich will hier nur ganz kurz die Ergebnisse mitteilen.

Vom *9-Amidophenanthren* stand mir nur ein Gramm des salzsauren Salzes zur Verfügung. Es wurde in zwei Dosen von je 0,5 gr. einem Mittelhunde von 7 kgr. binnen 28 Stunden, in Fleisch eingewickelt, verabfolgt. Der Hund zeigte danach nicht die leisesten Beschwerden. Auch im Harn traten keine Veränderungen auf. Ich muss daher die genannten Mengen des 9-Amidophenanthrens als für Hunde ungiftig und überhaupt für unwirksam erklären. Vielleicht erklärt sich dies z. T. mit daraus, dass das Präparat in Wasser fast unlöslich ist. Aus diesem Grunde war mir auch die Möglichkeit benommen, Versuche mit Subkutaninjektion vorzunehmen.

Das *3-Amidophenanthren* stand mir ebenfalls als salzsaures Salz zur Verfügung, welches wenigstens in warmem Wasser sich genügend löst, um mit der Lösung Versuche zu machen. Die alkoholischen Lösungen der Base zeigen prachtvolle violette Fluorescenz. Uebergiesst man die Base mit kalter konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man nach Schmidt eine grüne Lösung, die beim Erwärmen zunächst gelb, schliesslich dunkel wird. Ich fand, dass diese Reaktion besonders schön durch das Marquis'sche Reagens hervorgerufen wird. Der Schmelzpunkt dieser Base liegt auffallender Weise bei 87,5°, während die vorhin genannte isomere erst bei 136° schmilzt.

Frösche vertragen Dosen von 5 mgr. subcutan ohne jede Störung. Im Harn liess sich eine Substanz nachweisen, welche Alkaloidreaktionen gab. Eine *Katze* erhielt 20 mgr. subcutan. Es erfolgte weder Narkose noch die für Morphin charakteristischen Erscheinungen (Excitation, Mydriasis). Bei Verdoppelung der Dose starb sie über Nacht, nachdem sie mehrfach erbrochen hatte. Sonstige typische Erscheinungen waren auch diesmal nicht vorhanden. Die Sektion ergab starke Reizung der Magenschleimhaut.

Ein *Hund* von 7 kgr. erhielt 170 mgr. innerlich in Fleisch. Er bleibt zunächst 1 1/2 Stunden normal, dann erfolgte mehrmaliges Erbrechen

(1) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Jg. 1901, p. 1641 u. 3531.

sowie Uebelkeit und Gewinsel, 1 1/2 Tage lang andauernd. Von Narkose war nichts wahrnehmbar. Der Harn gab keine deutlichen Alkaloidreaktionen.

Auf Grund dieser Versuche *ist man nicht berechtigt, dem 3- und 9-Amidophenanthren irgend welche dem Morphin zukommenden Wirkungen zuzuschreiben.*

Als meine Arbeit schon längst von der Fakultät genehmigt und im Druck war, erschien die interessante Arbeit von VAHLEN(1) über die Beziehungen der chemischen Konstitution des Morphins zu der Wirkung desselben. Es war mir leider nicht mehr möglich auf diese Arbeit näher einzugehen. Ich muss sie aber doch hier erwähnen, das die von VAHLEN als *Morphigenin* bezeichnete Substanz *9-Amino-10-oxyphenanthren* sein und morphinähnliche Wirkungen haben soll, was freilich von R. PSCHORR(2) entschieden in Abrede gestellt wird.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. KOBERT, auch an dieser Stelle für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung, die mir bei der Abfassung der Arbeit zu teil geworden ist, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

ANHANG.

VI. — Ueber das Mercksche Morphiumglykosid

von Dr KIMURA.

Die Firma E. MERCK übersandte Herrn Prof. KOBERT 2 Präparate, welche ein aus Morphin künstlich hergestelltes Glykosid enthalten. Das eine Präparat enthält das basische Glykosid im freien Zustande, das andere als salzsaures Salz. Das letztere trägt den Namen Morphinum glycosidicum hydrochloricum. Dieses ist ein schwach sauer schmeckendes, nicht bitteres weisses Pulver. Es löst sich sehr leicht im Wasser (2 gr. Morph. glycosid. hydrochl. in 4 c.c. Wasser leicht löslich), aber es löst sich kaum in Aether, in Alkohol und in Chloroform.

Es verändert sich an der Luft etwas und wird dabei zu einer schwach gelblichen klebrigen amorphen Masse. Diese Masse ist im Wasser leicht löslich. Diese Lösung schmeckt bitter und giebt dann mit FEHLING-scher Lösung schon ohne zerkochen schöne Reduction, während das frische Präparat diese Reaktion nicht giebt (vgl. unten).

(1) Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 47, 1902.

(2) Chem. Berichte, 35, 1902, p. 2729.

Morph. glycosid. hydrochl. zeigt sowohl mit FRÖHDE'schem Reagens als mit MARQUIS' Reagens schöne blaue Färbung; aber diese beiden Reactionen erscheinen immer etwas später als beim Morphin. Die durch MARQUIS' Reagens blau gefärbte Flüssigkeit zeigt bei spektroscopischer Untersuchung ein breites Absorptionsband, welches vom Grün bis zum Orange sich verbreitet.

Morph. glycosid. hydrochl. giebt mit Eisenchlorid keine Färbung, während Morphium hydrochloricum dabei schöne blaue Färbung zeigt. Es reducirt, solange es frisch ist, die FEHLING'sche Lösung an sich nicht, sondern erst nach dem Zerkochen mittelst verd. Schwefelsäure. So zerkochtes Morph. glycosid. hydrochl. giebt mit Phenylhydrazin und essigsaurem Natron schöne Phenylglukosazonkrystalle, womit bewiesen ist, dass wirklich ein Zucker abgespalten ist.

Einige Reaktionen von Morph. glycosid. hydrochl.

NAME DES REAGENS	REAKTION
NH_3	Nichts
NaHO	Nichts
$AgNO_3$	Milchiger Nd. Beim Kochen desselben keine Veränderung; aber beim Kochen mit Zusatz von NH_3 Reduction.
Goldchlorid	Beim Kochen Reduction
Essigsaures Quecksilberoxyd	keine Veränderung.
Phosphormolybdänsäure ohne HCl	weisser reichlicher Nd.
» mit HCl	schwach grüne Verfärbung.
Phosphorwolframsäure mit HCl	weisser reichlicher Nd.
» ohne HCl	Nichts.
Silicowolframsäure	schwach grünlicher Nd.
Kalium-Quecksilberjodid	reichlicher weisser Nd.
Pikrinsäure	gar nichts.
Jodjodkalium	reichlicher bräunlicher Nd.
Kaliumbichromatum	gar nichts.
Kalium monochromatum	gar nichts.
Bromwasser	gelber Nd. mit Häutchenbildung.
Kaliumwismutjodid	reichlicher gelber Nd.
Kalium permangan.	feiner Nd. und Entfärbung.
Kaliumferricyanatum + Eisenchlorid	schön blau.

Versuch I.

Je eine Spritze entsprechend 1 c.c. einer 1 %igen Lösung von Morph. glycosid. hydrochl. wurde 2 kleinen *Fröschen* eingespritzt, ohne dass sich eine Wirkung des Giftes zeigte. Der Harn beider Frösche zeigte ebenfalls nichts Abnormes.

Versuch II.

Ein grosser *Frosch* erhielt 1 c.c. = 0,05 gr. Morph. glycosid. hydrochl. Nach anderthalb Stunden wurde der Harn ausgepresst. Er zeigte mit FEHLING'scher Lösung erst beim Zerkochen mittelst verd. Schwefelsäure schöne Reduction, aber beim einfachen Kochen gar nicht. Ich bemerkte bei diesem Frosche geringe Reflexsteigerung; sonst blieb er ganz gesund.

Versuch III.

Ein *Frosch* von 23 gr. erhielt 2 c.c. = 0,1 gr. Morph. glycosid. hydrochl. Nach 10 Minuten traten Zuckungen ein. Nach 45 Minuten kamen die Zuckungen mit grossem Intervall; in der Zwischenzeit war der Frosch ganz schlaff, aber bei Berührung und bei Erschütterung traten die Zuckungen wieder ein. Nach 1 1/2 Stunde war die Herzaction nicht mehr sichtbar; auch war das freigelegte Herz nicht mehr erregbar.

Sektionsbefund negativ.

Versuch IV.

Einem *Frosche* von 28 gr. wurde 0,1 gr. Morph. glycosid. hydrochl. eingespritzt. Nach 1 h. 10' fand ich ihn ganz schlaff; aber beim Stossen traten Zuckungen ein. Nach 4 Stunden klopfte das Herz noch ganz regelmässig, aber das Tier war völlig gelähmt und man bemerkte gar keine Zuckungen mehr, auch nicht bei Erschütterungen. Nach 15 h. stand das Herz zwar still, aber es war mechanisch noch erregbar und bei electrischer Reizung des Rückenmarks zuckten die Beine des Frosches noch deutlich.

Sektionsbefund negativ.

Versuch V.

Ein grosser *Frosch* erhielt 2 c.c. = 0,08 gr. Morph. glycosid., welches mit einem Tropfen verd. Salzsäure in Wasser gelöst wurde. Er wird bald ganz bewegungslos. Weder sofort noch später bemerkte ich Krampfanfälle, obgleich er geringe Reflexerregbarkeit bewahrt hat. Am nächsten Tage langsam Erholung, so dass er die Glieder schleppen, aber noch nicht hüpfen konnte. Der Harn dieses Frosches zeigte mit Eisenchlorid keine Reaction und mit FEHLING'scher Lösung erst beim Zerkochen schöne Reduction. Das alkoholische Extract der Intestina dieses Frosches zeigte mit FRÖHDE'schem Reagens schöne blaue Färbung.

Versuch VI.

Ein kleiner *Frosch* erhielt 2 c.c. (= 0,08 gr.) derselben Lösung wie im Versuch V. Er bekam keinen Krampfanfall; er wurde allmählich bewegungsloser und endlich ganz schlaff. Reflexsteigerung war nicht bemerkbar. Am nächsten Tage blieb er ebenso ganz schlaff; aber die Herzaction und Athmung waren noch vollständig normal. Erst am dritten Tage Spuren von Erholung. Trotzdem starb er jedoch.

Versuch VII.

Einem grossen *Frosche* wurde 1/3 Spritze der 4 procentigen Lösung des Morph. glycosid. direct ins Gehirn eingespritzt. Er bekam gleich einen heftigen allgemeinen Krampfanfall, welchem eine tetanische Contraction folgte. Der Frosch geriet von selbst in Rückenlage und blieb lang ausgestreckt liegen in tetanischem Zustande. Dies

dauerte 7 Stunden an. Dann liessen die spontanen Erregungen nach, aber auf Reize entstand stets wieder eine neue tetanische Contraction. Herzaction und Athmung war normal. Am nächsten Tage hatte er wieder normale Haltung und konnte die Extremitäten schleppen, aber nicht hüpfen. Später völlige Erholung.

Versuch VIII.

Eine mittelgrosse *Katze* erhielt 2 c.c. = 0,02 gr. Morph. glycosid. hydrochl. subcutan. Keine Vergiftungserscheinung war warnehmbar.

Versuch IX.

Ein mittelgrosses *Kaninchen* erhielt 2 c.c. = 0,02 gr. desselben Präparates. Nach 30 Minuten wurde es etwas träge; sonst trat keine besondere Erscheinung auf.

Versuch X.

Ein kleiner *Hund* von 2500 gr. erhielt um 11 h. 15′ Vormittags in Form einer conc. Lösung 2 gr. Morph. glycosid. hydrochl. subcutan. Er wurde bald nach der Einspritzung sehr ruhig. Nach 3 Minuten erbrach er einmal. Um 11 h. 35′ konnte er nicht mehr seinen Körper aufrecht halten; er liegt mit breit gespreizten Beinen auf dem Bauche. Auf Stösse reagiert er gar nicht; Schmerzempfindlichkeit war ganz verschwunden, die Motilität aber nicht ganz.

Um 12 h. machte er zeitweise Würgbewegungen. Sonst besteht Schlafsucht.

Um 12 h. 30′ erbrach er oftmals mit heftigen Würgbewegungen. Schon vor denselben wird er immer sehr unruhig.

Um 1 h. lief er mit gespreitzen Beinen herum; Körpertemperatur war dabei 37,5°.

Um 1 h. 30′ trat ein sehr heftiger Krampfanfall ein von enorm langer Dauer.

Um 2 h. 15′ Nachmittags starb er, erschöpft durch die Krämpfe.

Sektionsbefund: Keine anatomische Veränderung, keine Blutung an verschiedenen Körperorganen gefunden, nur leichte Hyperämie der Dickdarmschleimhaut. Im Alkoholauszug von Leber, Niere, Schleimhaut des Darmtractus, Blut und Mageninhalt konnte ich mit frisch bereitetem MARQUIS'schen Reagens und mit FRÖHDE'schem Reagens Morphinreactionen erhalten.

Diese Versuche, welche natürlich nur als vorläufige Orientierungsversuche dienen sollen, scheinen mir bereits genügend, um folgende Behauptungen aufzustellen.

1) Das Morphiumglycosid ist, namentlich in Form der Lösung seiner Salze leicht zersetzlich. Aus diesem Grunde würde es sich zum praktischen Gebrauche des Arztes weniger eignen als salzsaures Morphin.

2) Die krampfmachende Komponente der Morphinwirkung ist beim Glycosid so stark ausgesprochen, dass Hunde unter heftigster Reizung der motorischen Rückenmarksganglien sterben. Bei anderen Tieren sind die Reizerscheinungen weniger ausgesprochen. Die beim Frosch nach intracerebraler Injektion auftretenden Reizerscheinungen sind belanglos, denn sie treten bekanntlich gerade ebenso auch nach einigen ungiftigen Stoffen auf, wie z. B. nach Ferrocyankalium.

3) Während 0,02 gr. Morphin. hydrochl. bei der Katze starke Gehirnreizung machen, ist diese Wirkung bei derselben Dose des Glykosides auch nicht einmal andeutungsweise vorhanden.

4) Im Organismus scheint das Glykosid gespalten zu werden.

Unter allen Umständen ist das Studium dieses Glykosides pharmakologisch von Interesse; dass es je therapeutische Anwendung finden wird, ist aber unwahrscheinlich.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT JENA.
DIR. PROF. D[r] KIONKA.

Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum.

VON

D[r] MED. MARTIN KOCHMANN,
Assistent am Institut.

Seit den Untersuchungen A. LADENBURG's (1) und E. SCHMIDT's (2) ist einiges Licht in die Frage gekommen, welche Alkaloide (und von welcher Beschaffenheit) in den Pflanzen der Belladonnagruppe enthalten sind. Nur über zwei derselben, das Hyoscin und das Scopolamin, sind anscheinend die Akten noch nicht geschlossen. LADENBURG hält beide Alkaloide für identisch, SCHMIDT dagegen nimmt für das Hyoscin die empirische Formel $C_{17}H_{23}NO_3$, für das Scopolamin die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ an. Der SCHMIDT'schen Ansicht scheinen sich jetzt die meisten Autoren zuzuwenden. Sehr einleuchtend ist die Meinung ERNST's (3), welcher auf Grund der chemischen Eigenschaften und der Darstellung, sowie des physiologischen Verhaltens des Scopolamins dieses für ein ganz reines Hyoscin, das Hyoscin des Handels demnach für ein verunreinigtes Scopolamin hält. Nach den Analysen MERCK's sind beide Alkaloide miteinander identisch.

Das Scopolamin kommt bekanntlich in der Wurzel der Scopolia japonica, ferner in den Samen von Hyoscyamus niger, in den Blättern von Duboisia myoporoides und schliesslich, aber in sehr geringer Quantität in den Samen von Datura Stramonium und der Wurzel von Atropa Belladonna vor. Durch dieselben Agentien, durch welche Atropin in Tropasäure

und Tropin gespalten wird, nämlich durch verdünnte Salzsäure oder Barytwasser, lässt sich Scopolamin in das basische Scopolin und Tropasäure zerlegen.

Die Litteratur über die Wirkungsweise des Hyoscins bezw. des Scopolamins ist in eine ganz beträchtliche, die meisten Mitteilungen stammen von Psychiatern und Augenärzten, von denen das Alkaloid häufig angewandt wird. Experimentelle Arbeiten sind jedoch nur in verhältnismässig geringer Zahl erschienen. Es sind dies die Arbeiten von WOOD (4), PAWLOFF (5), CLAUSSEN (6) und der Schüler KOBERTS (7), SOHRT (8), WALTER (9), ERNST (3), RAMM, welche unter Leitung KOBERTS mit modernen Methoden am besten die physiologischen und toxischen Eigenschaften des Scopolamins bezw. Hyoscins studirt haben. Dann ist vor allem noch eine grosse experimentelle Studie von DE STELLA (16) zu erwähnen. Mit reinem Scopolamin haben nur ERNST, RAMM und DE STELLA experimentell gearbeitet. Nach dem ersten sind die Wirkungen beider Alkaloide zwar nicht volkommen mit einander identisch, aber hauptsächlich in Bezug auf Herz und Respiration einander gleich. Deshalb muss ich auch die Resultate der genannten Arbeiten, welche sich auf das Hyoscin beziehen, erwähnen, weil sie zum Verständnis notwendig sind. Im folgenden sind sie kurz scizzirt :

WOOD (4) glaubte nach seinen Versuchen annehmen zu müssen, dass Hyoscin den Herzvagus intact lasse, aber in geringem Maasse das Herz angreife; CLAUSSEN (6) fand dagegen beim Hunde eine Pulsverlangsamung, woraus er auf Reizung des Herzvagus schliesst. SOHRT (8) fand nun, dass Hyoscin den Hemmungseinfluss des Vagus beseitige und dies gleichmässig beim Kaltblüter und Menschen. Auch das Scopolamin hat nach ERNST und DE STELLA eine lähmende Wirkung auf den Hemmungsapparat des Herzens; denn das Herz von Fröschen, welches durch Muscarin in einen diastolischen Reizungsstillstand versetzt worden ist, fängt nach Scopolaminapplication wieder zu schlagen an. Da nun Muscarin den Hemmungsmechanismus des Herzens reizt, so ist die logische Folge, dass Scopolamin bezw. Hyoscin denselben lähmt. Die Herzkraft und das Schlagvolumen des Herzens wird durch Scopolamin nicht erhöht, wie aus Durchströmungsversuchen ERNST's am Froschherzen mit Sicherheit hervorgeht.

Wie oben gesagt, konstatirte CLAUSSEN auf Hyoscin eine *Pulsverlangsammung*, SOHRT dagegen fand bei Hunden und Katzen immer eine erhöhte Pulsfrequenz (beim Kaninchen war dies wegen des geringen Vagustonus, den diese Tiere besitzen, nicht zu bemerken) eine Thatsache, welche sehr

gut mit seinen Versuchen am Froschherzen harmonirt. Beim gesunden Menschen liess sich eine Wirkung des Hyoscins auf den Puls nicht beobachten. Scopolamin macht nach ERNST ebenfalls eine Erhöhung der Pulsfrequenz, beim Warmblüter ist im Anfang manchmal eine Pulsverlangsamung (Vagusreizung) zu bemerken. Beim Menschen tritt diese Verlangsamung sehr oft stark hervor. DE STELLA beobachtete beim Hunde auf kleine Dosen Erhöhung der Pulsfrequenz, auf grössere eine geringfügige Verlangsamung.

Der Blutdruck wird durch Hyoscin nicht wesentlich beeinflusst (SOHRT) Scopolamin bewirkt dagegen im Anfang eine Steigerung des Blutdrucks, welcher aber bald wieder auf die Norm, bisweilen ein geringes unter die Norm sinkt (ERNST). Auch nach DE STELLA steigt auf Scopolamin anfangs der Blutdruck, um dann weit unter die Norm zu sinken. Beim Menschen soll der Blutdruck steigen. Da nun die Herzkraft nach Scopolamin-application nicht erhölt wird, andrerseits sich die peripheren Gefässe (isolirter Organe) erweitern, so dürfte die Erklärung ERNST ohne Zweifel richtig sein :

« Das Steigen des Blutdrucks muss wohl durch eine Reizung des resp. der vasomotorischen Centra erklärt werden, da eine Erhöhung des Blutdrucks in Folge von Reizung des peripheren, vasomotorischen Apparats nach den bei den Durchströmungsversuchen gewonnenen Daten nicht angenommen werden kann. » Er sagt dann weiter : « Da die Gefässe erweitert werden, so muss die Reizung der vasomotorischen Centra eine sehr starke sein, denn sonst würde sie gar nicht zu stande kommen. »

DE STELLA erklärt dieselben Erscheinungen auf andere Weise. Doch glaube ich auf Grund meiner Versuche, dass dieselbe nicht so wahrscheinlich ist wie die von ERNST.

WOOD hatte bei seinen Versuchen mit Hyoscin anfangs ein Sinken, nachher ein Steigen und schliesslich ein Absinken des Blutdrucks beruhend auf einer Lähmung der Vasomotoren konstatirt. Jedenfalls geht aus dem Citirten hervor, dass darüber keine Klarheit herrscht.

In Bezug auf die *Respiration* glaubt SOHRT bewiesen zu haben, dass Hyoscin die Athmung nicht beeinflusse, nur bei einer Katze hat er ein « Absinken der Athemfrequenz », welches er aber nicht als eine Wirkung des Hyoscins anspricht, gesehen, und zweimal bei Hunden Dyspnoe. Durch Scopolamin soll nach ERNST die Athmung nicht beeinflusst werden.

Was die Wirkung des Hyoscins bezw. des Scopolamins auf die *Speichel-, Schweiss- und Schleimsecretion* angeht, so geben alle Autoren an, dass sie eine lähmende sei, indem die Secretionsnerven paretisch würden.

Die Schweisssecretion soll durch Hyoscin sogar stärker vermindert werden als durch Atropin.

Die Wirkungen des Hyoscins *auf das Auge* hat WALTER (9), ebenfalls ein Schüler KOBERTS, ausführlich studirt. Die Ergebnisse seiner sorgfältigen experimentellen Studien sind etwa folgende. « Hyoscin erweitert die Pupille und lähmt die Accomodation. Die Wirkungen des Hyoscins tretten viel schneller ein, als die des Atropins, die Mydriasis ist aber bei ersterem von etwas kürzerer Dauer, die Dauer der Accomodationslähmung aber annähernd gleich. Der intraoculäre Druck wird durch Hyoscin nicht beeinflusst, (selbst nicht bei chronischem Glaucom). » Die Wirkungen des Scopolamins sind nach ERNST ähnlich denen bei Hyoscin. Mydriasis und Accomodationslähmung sind ebenfalls vorhanden. Scopolamin macht schon in viermal kleinerer Dosis als Atropin, Pupillenerweiterung, bei gleichen Dosen tritt dieselbe schneller ein, erreicht früher ihren Höhepunkt als bei Atropin und hält auch länger an. Dagegen sah BELLJARMINOW (10) in seinen Versuchen eine kürzere Dauer der Mydriasis. Die Lähmung der Accomodation soll nur verhältnismässig kurze Zeit andauern. Die Gefässe des Bulbus sollen verengert werden, der intraoculäre Druck ist trotz Irisreffung nicht erhöht, was man sich aus der central bedingten Gefässverengerung erklären kann.

Auf den Darm wirkt Hyoscin und Scopolamin wie Atropin, d. h. es wirkt einerseits lähmend auf die motorischen Endapparate des Vagus und beseitigt andrerseits die Splanchnicushemmungen. Auf diese Weise konnte SOHRT die stürmische Peristaltik, welche durch Muscarin hervorgerufen wird, durch Hyoscin in geordnete Bahnen leiten.

Von den Wirkungen des Hyoscins *auf das Nervensystem* wäre zunächst zu erwähnen, dass WOOD eine die Reflexerregbarkeit lähmende Wirkung annimmt. SOHRT und KOBERT konnten dies nicht bestätigen, sondern sahen in ihren Versuchen überhaupt keine Wirkung auf das Rückenmark. Die Erregbarkeit der Grosshirnrinde für faradische Reizung, welche durch Atropin erhöht wird, ist bei Darreichung von Hyoscin bei Hunden gegen die Norm nicht verändert (SOHRT). Scopolamin dagegen setzt nach RAMM (*) und DE STELLA die electrische Erregbarkeit der Grosshirnrinde ausserordentlich stark herab. Beim Menschen wirkt Scopolamin und Hyoscin gleichmässig hypnotisch und sedativ. Gewöhnlich tritt nach 10—12 Minuten — darin stimmen alle Autoren überein, (GNAUCK (11), CLAUSSEN, SOHRT, WOOD, ERNST und andere) — traumloser Schlaf ein, der mehrere

(*) Citirt nach ERNST.

Stunden anhalten kann. Im Tierexperiment sah Ernst bei Hunden auf grosse Dosen Scopolamin (0,02 gr.) Unruhe eintreten, welche aber ebenfalls bald langdauerndem Schlaf wich. Nach 24 Stunden waren die Tiere bis auf die Mydriasis wieder normal. Bei Menschen bemerkte er vor Eintritt des Schlafes eine Herabsetzung der Denkfähigkeit. Diese schlafmachende Wirkung des Scopolamins ist es, welche von den Psychiatern benutzt wird.

Therapeutisch wird das Hyoscin und Scopolamin als Ersatz für das Atropin angewandt, also in der Augenheilkunde, oder zur Einschränkung der Schleim-, Schweiss- und Speichelsecretion u. s. w. Sein Hauptanwendungsgebiet findet es aber in der Psychiatrie als Sedativum und Hypnoticum bei aufgeregten Geisteskranken. Auch bei den verschiedensten somatischen Krankheiten, bei Keuchhusten, bei Asthma, selbst an Stelle des Morphins bei fieberhaften Erkrankungen, letzteres meistens ohne günstigen Erfolg, ist das Hyoscin (Scopolamin) gegeben worden.

Ein Punkt, der von vielen Autoren erwähnt wird, ist die im Verhältnis zum Atropin geringe Toxicität des Hyoscins und in noch höherem Grade des Scopolamins. Die einwandsfrei mitgeteilten Fälle von Vergiftungen mit Hyoscin sind sämmtlich in Genesung übergegangen. (Ohne irgend welche Nachkrankheit). Vom Scopolamin teilt Ernst mit, dass es ihm nicht gelungen sei, für Warmblüter eine letale Dosis aufzustellen.

In neuster Zeit ist von Schneiderlin (12) dem Scopolamin ein neues Anwendungsgebiet erschlossen worden in der sog. Schneiderlin'schen Narkose, combinirten Scopolamin-Morphinnarkose, welche es bei subcutaner Application beider Alkaloide ermöglicht, selbst die eingreifendsten Operationen zu unternehmen. Weiterhin ist dann von Korff (13) und Blos (14) die Schneiderlin'sche Narkose zum Teil mit geradezu idealem Erfolge angewandt worden. Doch in einer weiteren Mitteilung Korff's (13) wird darauf aufmerksam gemacht, das die Art der Application und die Indicationen für die Scopolamin-Morphinnarkose noch nicht genügend ausgearbeitet seien und dass Scopolamin seinen pharmakodynamischen Eigenschaften nach noch nicht volkommen bekannt sei; infolgedessen und einiger hieraus resultirender Misserfolge fühlt sich Korff verpflichtet zur grössten Vorsicht zu raten. Auch Witzel (15) hat einige ungünstige Mitteilungen gemacht.

Alle diese Veröffentlichungen über die Scheiderlin'sche Narkose legten mir den Gedanken nahe, die pharmakologische Wirkung des Scopolamins zu studiren und die eventuell schon von anderen Autoren gefundenen Ergebnisse zu ergänzen. Bei Durchsicht der schon citirten

Litteratur fand ich alsbald, dass gerade auf *dem* Gebiete *der* Wirkungsweise des Scopolamins, welche bei einer Narkose vor allen Dingen in Betracht kommen, nämlich die Wirkung auf Respiration, Blutdruck und Puls manche Widersprüche und Unklarheiten, selbst bei den einwandsfreien Autoren, wie SOHRT, ERNST und DE STELLA existirten. Diese Wiedersprüche mussten beseitigt werden! Auf diese Weise kam die vorliegende Arbeit zu stande, deren Resultate im Folgenden mitgeteilt werden sollen.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das Scopolaminum hydrobromicum von E. MERCK—Darmstadt. Dasselbe war schön kristallisirt. Die Lösungen wurden vor den Versuchen frisch bereitet, um Zersetzung des immerhin labilen Präparates zu vermeiden. Die ersten Untersuchungen erstreckten sich auf den

I. Kaltblüter (Frosch).

Die Wirkungen des Scopolamins auf Rana temporaria und Rana esculenta waren gleich, ohne irgend welchen Unterschied.

Auf kleine Dosen, 0,0005—0,001 gr. Scopolamin. hydrobromicum in den Kehllymphsack eines Frosches injicirt, tritt bei demselben nichts Bemerkenswertes ein, nur behält er, auf den Rücken gelegt, diese Lage während der Dauer von 2—3 Minuten bei, was ein normaler Frosch nie thut.

Auf mittlere Dosen von Scopol. hydrobr., 0,005—0,01 gr. zeigte sich im Verlauf einer viertel Stunde nach der Injection eine deutliche Irradiation der Reflexe, wobei die erzwungne Rückenlage bestehen bleibt. Je nach der Höhe der Dosis tritt nach 2 1/2—3 Stunden Rückkehr zum normalen Verhalten ein.

Auf grosse Dosen Scop. hydrobr., 0,01—0,02 gr., treten folgende Erscheinungen zu Tage. Schon zwei Minuten nach der Injection in den Kehllymphsack, bleibt der Frosch auf den Rücken gelegt, in dieser Lage. Bald macht sich eine geringe Irradiation der Reflexe und, auf tactile Reize, eine Andeutung von klonischen Krämpfen in den hinteren Extremitäten bemerkbar. Bei ganz grossen Dosen, 0,02 gr. tritt sofort eine Verringerung der Reflexerregbarkeit ein, schliesslich erlöschen die Reflexe vollkommen, selbst starke tactile und electrische Reize lassen keinen Reflex mehr zu stande kommen. Extendirt man nunmehr die Beine des Frosches, so werden sie nicht nicht wieder angezogen. Spontanbewegungen werden nicht producirt. Die Herzaction ist in diesem Stadium der Intoxication schwach, matt und langsam. Die Bewegung des Herzens ist zudem eine ganz eigentümliche. Nach der Systole der Kammer tritt eine

Erschlaffung derselben ein, bei welcher dieselbe rosa gefärbt erscheint, (von dem wieder einströmenden Blute). Eine vollkommene Diastole ist aber vorläufig noch nicht bemerkbar. Diese kommt erst zu stande, wenn die Vorhöfe sich contrahiren und deren Blut in die Kammer geworfen wird. Dadurch erscheint die Herzaction einer peristaltischen Bewegung ähnlich. Bevor diese Erscheinungen am Herzen auftreten, zeigt sich kurz nach der Injection eine geringe Verlangsamung des Herzschlages (bei geordneter Herzbewegung), welcher, wenn die Dosen nicht zu hoch waren, zur Norm zurückkehren kann. Bei Dosen von 0,02 gr. Scopol. hydrobr. tritt diastolischer Herzstillstand ein, bei 0,015 gr. erholt sich der Frosch wieder völlig.

Die allgemeine Lähmung, welche auf grosse Dosen eintritt, ist eine central bedingte, denn sowohl auf directe Reizung des Muskels als auch der zugehörigen Nerven, sind Muskelcontractionen auslösbar.

Bei Sohrt findet sich keine genauere Angabe darüber, wie die Reflexerregbarkeit und die Schlagfolge des Herzens unter Einwirkung von Hyoscin verändert wird. Ernst und de Stella dagegen gelangen bei Application von Scopolamin zu gleichen Resultaten wie ich, nur die Reflexirradiation, welche ich im Anfang der Wirkung nachweisen konnte, finde ich nicht erwähnt. Auch Ernst's Erklärung der Verlangsammung des Herzschlages kann ich zustimmen. Er sah bei seinen Versuchen, dass der durch Muscarin hervorgerufene Reizungsstillstand des Herzens durch Scopolamin wieder aufgehoben werde. Da nun demnach Scopolamin die Hemmungsapparate, welche durch Muscarin gereizt werden, lähmt, so kann man als Grund für die Verlangsammung des Herzschlages nicht eine Reizung des N. vagus annehmen, sondern muss sie auf eine Lähmung des « excito-motorischen » Apparates zurückführen. Als weiteren stichhaltigen Beweis für seine Ansicht führt der genannte Autor die Thatsache ins Treffen, dass Atropin, bei der durch Scopolamin hervorgerufenen Verlangsamung des Herzschlages, keine Beschleunigung verursache, was der Fall sein müsste, da ja der Vagus, der Hemmungsnerv des Herzens, durch Atropin nunmehr gelähmt ist. Dass auf Darreichung von Scopolamin beim Frosch keine absolute Beschleunigung des Herzschlages (über die Norm hinaus) entsteht, ist darauf zurückzuführen, dass der Vagustonus beim Frosch gleich null ist. Die Dosen, die Ernst und ich anwandten, stimmen nicht untereinander überein; das mag wohl daran liegen, dass Ernst Schmidt'sches, ich dagegen Merck'sches Scopolamin. hydrobromicum verwendeten. Die Dosen de Stella's dagegen sind den Meinigen annähernd gleich. Als letale Dosis für den Frosch fand ich 0,02 gr. des bronwasserstoffsauren Salzes.

Im Folgenden gebe ich einen Auszug meiner Versuchsprotokolle wieder :

1. *Rana temporaria.*

10 h. 57'. Injection von 0,5 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

11 h. 04'. Lebhaftere Bewegungen. Vielleicht eine geringe Irradiation der Reflexe.

11 h. 10'. Unruhig und lebhaft.

2 h. 40'. Verhalten zeigt, was Reflexe, Motilität und Sensibilität anlangt, keinerlei Abweichung von der Norm.

2. *Rana esculenta.*

10 h. 59'. Injection von 1,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

11 h. 02'. Lebhaft und unruhig.

11 h. 07'. Bleibt auf den Rücken gelegt, 3 Minuten, in dieser Lage.

11 h. 32'. Auf den Rücken gelegt, macht 2 Minuten lang vergebliche Anstrengungen sich wieder auf den Bauch zu legen, was ihm aber schliesslich doch gelingt.

2 h. 40'. Verhalten wieder vollkommen normal.

3. *Rana temporaria.*

12 h. 17'. Injection von 5,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

12 h. 30'. Reflexe schwach, aber etwas irradiirt. Beim Kneifen eines Hinterbeines, Abwehrbewegungen mit allen vier Extremitäten. Während 2 Minuten bleibt erzwungne Rückenlage bestehen.

2 h. 45'. Verhalten zeigt keine Abweichung von der Norm.

4. *Rana esculenta.*

2 h. 55'. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

2 h. 58'. 2 Minuten lang verharrt der Frosch in Rückenlage, nachdem er auf den Rücken gelegt worden ist. Unbeholfene Bewegungen. Berührt springt er nicht über den kaum 1/2 cm. hohen Rand des Tellers, auf welchem er sitzt.

3 h. 00'. Rückenlage bleibt bestehen. Reflexe normal.

3 h. 30'. Rückenlage bleibt bestehen. Reflexe deutlich irradiirt.

3 h. 40'. Im Wesentlichen dasselbe Bild. Die extendirten Beine werden sofort angezogen.

4 h. 00'. Rückenlage bleibt bestehen, die Irradiation der Reflexe nicht mehr deutlich. Lähmungserscheinungen sind sonst nicht vorhanden.

6 h. 00'. Spontan wieder Bauchlage. Im Verhalten ist eine Abweichung von der Norm nicht zu entdecken.

5. *Rana temporaria.*

8 h. 43'. Herz frei gelegt. 36—40 Schläge in der Minute.

8 h. 45'. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack

8 h. 50'. 32 Schläge in der Minute.

9 h. 00'. 32 » » » »

9 h. 15'. 28 » » » »

Die Anzahl der Herzschläge steigt schliesslich wieder auf die Norm.

6. *Rana temporaria.*

10 h. 07'. Freilegung des Herzens. 36 Herzschläge.

10 h. 10'. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Lymphsack des Rückens.

10 h. 15'. 30 Herzcontractionen in der Minute.

10 h. 30'. 24 Herschläge.

Erholt sich wieder vollkommen.

7. *Rana temporaria.*

12 h. 10'. Injection von 15,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

12 h. 12'. Auf den Rücken gelegt, bleibt die Rückenlage bestehen.

12 h. 15'. Auf sensible Reizung Andeutung von klonischen Krämpfen in den hinteren Extremitäten. Verharren in Rückenlage.

12 h. 30'. Geringe Reflexirradiation. Reflexe normal stark.

12 h. 37'. Reflexäusserungen selbst auf starke sensible Reize sehr schwach. Reflexirradiation nicht mehr vorhanden. Rückenlage.

12 h. 38'. Keine Reflexe mehr auslösbar. Rückenlage.

12 h 40'. Durch faradische Reizung am Maule keine Abwehrbewegungen zu erzielen. Keine Reflexe. Hinterbeine werden nicht mehr angezogen. Spontan keine Bewegung. Durch electrische Reizung des Muskels und des Nerven sind Muskelcontractionen auslösbar. Rückenlage bleibt bestehen. Herzaction schwach und langsam, 20 Schläge in der Minute.

2 h. 40'. Schwache Herzaction von eigentümlicher Contractionsform. Erst Systole der Kammern, dann Erschlaffung, aber keine völlige Diastole, welche erst eintritt durch Contraction der Vorhöfe. Reflexe wie oben.

3 h. 10'. Reflexe wieder vorhanden. Keine Irradiation derselben. Herzaction wie vorher.

5 h. 03'. Frosch ist matt, macht aber wieder Bemühungen die Bauchlage einzunehmen. Herzaction scheint wieder etwas besser zu sein. Reflexe nicht irradiirt, sind in normaler Stärke vorhanden.

7 h. 00'. Hat sich beinahe vollkommen herholt. Versuch wird nicht weiter verfolgt.

8. *Rana temporaria.*

3 h. 30'. Injection von 20,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

3 h. 34'. Auf den Rücken gelegt, Verharren in dieser Lage. Schwache Reflexe auf taktile und electrische Reize.

3 h. 40'. Reflexe erloschen. Rückenlage bleibt bestehen.

4 h. 00'. Dasselbe Verhalten. Schwache Herzaction. Die Contractionen erstrecken sich nicht mehr auf den ganzen Ventrikel.

4 h. 10'. Langsame, schwache Herzaction mit particller Systole der Kammer. Reflexe erloschen. Muskelerregbarkeit erhalten. Kräftige Muskelcontractionen vom N. Ischiadicus auslösbar.

4 h. 15'. Diastolischer Herzstillstand. Sonst wie vorher.

II. Wirkung des Scopolamins auf den Warmblüter.

1. Versuche am Kaninchen.

Auf Dosen von 0,01—0,02 gr. Scopolamin. hydrobromic. war nichts Auffallendes zu bemerken. Kurz nach der Injection waren die Tiere schreckhaft. Die Pupillen wurden weit und reactionslos (auf Lichteinfall). Die Athmung wurde um weniges langsamer. Nach ungefähr 5 Stunden im Durchschnitt waren die Tiere normal. Cornealreflex war immer vorhanden. Von einer sedativen oder gar narkotischen Wirkung war nichts zu bemerken.

Die Einzelheiten dieser Versuche sind aus den folgenden Protokollauszügen zu ersehen.

1. *Kaninchen*, männlich.

12 h. 00'. Absolut normales Verhalten. 120 Pulse, 100 Athemzüge in der Minute.
12 h. 10'. Injection von 0,01 gr. Scopolamin. hydrobrom. subcutan.
12 h. 30'. Sitzt in der Ecke, bei Berührung schreckhaft und darauf unruhig umherlaufend. Mydriasis. Pupillen reactionslos.
12 h. 40'. Sehr schreckhaft, 80 Athemzüge, 120 Pulse in der Minute.
3 h. 50'. Ausser der Mydriasis nichts Besonderes.
5 h. 10'. 100 Athemzüge, 120 Pulse in der Minute. Mydriasis. Sonst normales Verhalten.

2. *Kaninchen*, männlich, 2150 gr.

7 h. 55'. Normales Verhalten, 110 Pulse, 100 Athmungen.
8 h. 00'. Injection von 0,02 gr. Scopolamin. hydrobrom. subcutan.
8 h. 15'. Etwas schreckhaft, 100 Pulse, 80 Athemzüge. Mydriasis.
8 h. 20'. Status idem.
9 h. 30'. Ausser Mydriasis nichts Auffälliges wahrnehmbar. Puls 120, Athmung 100.

Zwei weitere Versuche mit den gleich hohen Dosen ergeben dasselbe Resultat.

Da die Tiere auf Scopolamin in Bezug auf ihr Allgemeinverhalten so wenig reagirten, ging ich bald dazu über, die Wirkung des Alkaloids aut Blutdruck und Athmung zu studiren. Dabei zeigte sich etwa folgendes.

Bei Dosen von 0,005—0,02 gr. intravenös war nichts Besonderes im Verhalten des Blutdrucks zu bemerken. Derselbe änderte sich kaum, bald stieg er um wenige mm. Hg., bald sank er in einem anderen Versuch um die gleiche Grösse.

Auf 0,04 gr. Scopolamin hydrob. konnte ein Ansteigen um 16 mm. Hg. beobachtet werden. Auf Dosen von 0,05 und darüber war im Allgemeinen ein Absinken des Blutdrucks zu constatiren, das ganz rapide bei 0,15 gr. eintrat und bis zur Nulllinie fortschritt.

Was den *Puls* anbetrifft, so wäre zu erwähnen, dass sich die Frequenz desselben bis zum Tode des Tieres nicht änderte, nicht zunahm, aber auch

nicht geringer wurde. Dabei konnte durch directe faradische Reizung des Vagus bewiesen werden, dass derselbe nach intravenöser Application grösserer Scopolamingaben vollkommen gelähmt war. Dass trotzdessen keine Erhöhung der Pulsfrequenz zu stande kam, kann mann sich einerseits dadurch erklären, dass der Vagustonus beim Kaninchen (ebenso wie beim Frosch) ein sehr geringer, beinahe gleich Null ist, mithin sein vollkommner Fortfall ohne grösseren merkbaren Effect ist, und dass andrerseits der excitomotorische Apparat des Herzens durch Scopolamin geschädigt werde, wie es Ernst, wenigstens fürs Froschherz bewiesen hat. Nur in einem Falle war bei meinen Versuchen eine Erhöhung der Pulsfrequenz zu konstatiren.

Das Verhalten der *Athmung* wurde sowohl durch Registrirung mittels der Marey'schen Trommel als auch durch Versuche an der Gasuhr genauer studirt. Dabei zeigte sich, dass die Respiration beim Kaninchen durch kleine und mittlere Gaben von Scopolamin. hydrobromic. nicht geschädigt wird, man kann im Gegenteil wohl sagen, dass die Athemgrösse, mit anderen Worten : das in der Zeiteinheit ein- und ausgeathmete Luftquantum, um ein geringes erhöht wird. Bei Dosen über 0,05—0,1 gr. Scop. hydrobr. ist aber immer eine Athmungsschädigung deutlich wahrnehmbar : einmal wird die Athemfrequenz eine geringere und dann wird die Athemgrösse verkleinert. Allerdings überwindet dass Tier diese Schädigung ausserordentlich schnell, kompensirt sie dann sogar gewissermassen durch erhöhte Athmungsthätigkeit, welche zwar bald wieder nachlässt, aber zunächst nicht vollkommen wieder zur Norm absinkt. Athemfrequenz sowohl wie Athemgrösse bleiben über die Norm erhöht, aber das Verhältnis von Athemgrösse zur Athemfrequenz ist kleiner geworden, d. h. die einzelnen Athemzüge sind oberflächlicher geworden und produciren nicht mehr dasselbe Luftquantum.

Bei Gaben von 0,15 gr. Scopolamin. hydrobromic. trat in allen unseren Versuchen Respirationsstillstand auf und zwar, bevor der Blutdruck auf Null gesunken war und das Herz zu schlagen aufgehört hatte.

Die Einzelheiten über die Wirkung des Scopolamins auf Blutdruck, Puls und Respiration beim Kaninchen sind aus den beigegebenen Protokollauszügen ersichtlich :

1. *Kaninchen*, männlich, 1480 gr.

Die V. Jugularis und die A. Carotis communis werden frei präparirt, in die Vene wird eine Canüle einer Pravazspritze eingebunden (zur intravenösen Injection des Scopolamins). Die Arterie wird durch einen dickwandigen Schlauch mit dem Manometer des Hürtlle'schen Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in der Min.
12 h. 30′	Operation beendet.		
12 h. 50′	Nachdem sich das Tier von der Operation erholt hat, wird es an das Kymographion gelegt.	100	160
12 h. 55′	Intravenöse Injection von 0,01 gr. Scopol. hydrobromicum.	100	180
1 h. 05′	0,02 Scapolamin hydrobromic.	96	180

Der Versuch wird abgebrochen.

2. *Kaninchen*, männlich, 1610 gr.

Dieselbe Versuchsanordnung.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in der Min.
5 h. 01′	Nachdem sich das Tier von der Operation erholt hat, wird es an das Kymographion gelegt.	40	168
5 h. 03′	Scopolamin. hydrobromic. 0,005 gr. intravenös.	40	168
5 h. 06′	Scop. hydrobr. 0,01 gr. intravenös.	52	168
5 h. 10′	» » 0,02 » »	48	168
5 h. 15′	» » 0,04 » »	64	192
5 h. 20′		60	216
5 h. 23′		60	216
5 h. 40′	Scop. hydrobr. 0, 1 gr.	52	168
5 h. 43′	» » 0,15 »	Unmittelbar darauf 80 mm. nach vielen Schwankungen.	168

5 h. 45′. Rapides Sinken des Blutdrucks auf Null inerhalb von 20 Secunden, wobei die Pulselevationen immer grösser werden. Gleichzeitig damit, vielleicht auch etwas früher Athemstillstand. Herz schlägt noch.

3. *Kaninchen*, männlich, 2170 gr.

Das Tier ist tracheotomirt, die Trachealkanule mit der MAREY'schen Trommel verbunden, sonst dieselbe Versuchsanordnung wie vorher. Blutdruck und Respiration werden gleichzeitig angeschrieben.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Athmung
1 h. 30′	Das operirte Tier wird ans Kymographion gelegt.	92	160	60
1 h. 40′	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr. intravenös.	100	160	66
1 h. 42′	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr.	100	160	66
1 h. 45′		90	160	60
1 h. 50′	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr.	90	160	60
1 h. 53′		78	168	72
2 h. 02′	Scopol. hydrobromic. 0,1 gr.	82	160	42
2 h. 07′		80	160	72

2 h. 08′ Scop. hydrobr. 0,15 gr. Sofortiges Sinken des Blutdrucks. Puls wegen der geringen Elevationen nicht zählbar. Athmung setzt aus, noch drei kleine Athemzüge, dann Athemstillstand, Herz schägt noch.

4. *Kaninchen*, weiblich, 1760 gr.
Dieselbe Versuchsanordnung wie bei Versuch N° 3.
Blutdruck und Athmung werden angeschrieben.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Athmung
3 h. 52′	Operation beendet	74	210	50
3 h. 55′	Scopolamin. hydrobromic. 0,06 gr.	76	220	80
4 h. 00′	Scopolamin. hydrobromic. 0,08 gr.			
4 h. 01′	Intravenöse Injection beendet	70	230	70
4 h. 02′		74	200	90
4 h. 05′		74	210	80
4 h. 07′	Scopolamic. hydrobromic. 0,1 gr.	Schwankungen.		
4 h. 09′		80	190	50 Athemzüge tiefer regel mässiger.
4 h. 11′	Vagusreizung mit dem faradischen Strom ohne Effect.	80	190	50
4 h. 17′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.			
4 h. 17′ 30″	Injection beendet.	94	190	70
4 h. 18′		94	190	60 oberflächlicher.
4 h. 18′ 30″		Blutdruck wirkt auf zunächst 34 mm., dann wieder steigt er auf 52 mm.	190	4 Athmung sistirt bald vollkommen
4 h. 19′		0 Herz schlägt aber noch 8 Min. lang.	60	0
4 h. 27′	Herz steht in Diastole still.			

VERSUCHE AN DER GASUHR.

Die Versuchsanordnung ist die übliche. Das tracheotomirte Tier, welches sorgfältig in Watte und gewärmte Decken eingehüllt ist, ex- und inspirirt durch eine Canüle mittels Gummiventile. Die Gasuhr ist in die Zuleitung der Inspirationsluft eingeschaltet. Ausserdem ist die V. jugularis zur intravenösen Injection des Scopolamins frei präparirt.

1. *Kaninchen*, männlich, 1350 gr.

Zeit	In der Minute eingeathm. Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
7 h. 00′	600	7,5	80
7 h. 01′	720	8,6	84
7 h. 02′	620	8,6	72
7 h, 03′	710	9,3	76
7 h. 04′	710	9,8	72
7 h, 05′	710	9,3	76

Zeit	In der Minute eingeathm. Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
7 h. 09′	Scopolamin. hydrobromic. 0,05 intravenös		36
7 h. 10′	100	1,4	68
7 h. 11′	80	1,0	80
7 h. 12′	200	1,4	148
7 h. 13′	420	3,4	124
7 h. 14′	600	5,0	120
7 h. 15′	710	5,0	142
7 h. 16′	1610	13,4	120
7 h. 17′	880	6,2	142
7 h. 18′	800	6,0	138
7 h. 19′	800	6,9	116
7 h. 20′	820	6,8	120
7 h. 23′	Scopolamin. hydrobromic. 0,1 gr.		
7 h. 24′	80	5,0	16
7 h. 25′	100	2,5	40
7 h. 26′	400	5,0	80
7 h. 27′	750	8,3	90
7 h. 28′	750	7,8	96
7 h. 29′	750	7,5	100
7 h. 30′	1050	10,0	104
7 h. 31′	950	9,1	104
7 h. 34′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.		
7 h. 35′	50	5,0	10
7 h. 36′	0	0,0	0

Athmung steht und ist durch künstliche Athmung nicht wieder in Gang zu bringen. Herz schlägt noch ungefähr 5 Minuten länger.

2. *Kaninchen*, weiblich, 1230 gr.
Dieselbe Versuchsanordnung wie beim vorigen Versuch.

Zeit	Eingeathmetes Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
9 h. 59′	350	7,2	48
10 h. 00′	320	6,6	48
10 h. 01′	380	7,7	48
10 h. 02′	340	7,1	48
10 h. 03′	350	7,1	48
10 h. 06′	Injection von 5 c.c. NaCl-lösung (8 ‰)		
10 h. 07′	380	5,3	60
10 h. 08′	350	6,7	52
10 h. 09′	450	7,0	64 unruhig
10 h. 10′	350	7,0	48

Zeit	Eingeathmetes Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
10 h. 11′	410	7,8	52
10 h. 12′	420	6,1	68 unruhig
10 h. 13′	390	7,5	52
10 h. 16′	Scopolamin. hydrobromic. 0,02 gr.		
10 h. 17′	450	7,5	60
10 h. 18′	380	6,3	60
10 h. 19′	390	7,5	52
10 h. 20′	400	6,6	60
10 h. 21′	390	7,0	56
10 h. 26′	Scopolamin. hydrobromic. 0,04 gr.		
10 h. 27′	430	8,1	52
10 h. 28′	490	9,4	52
10 h. 29′	430	7,6	56
10 h. 30′	410	7,3	56
10 h. 31′	440	7,8	56
10 h. 32′	Scopolamin. hydrobromic. 0,05 gr.		
10 h. 33′		6,7	64
10 h. 34′	440	6,8	64
10 h. 35′	430	6,8	64
10 h. 36′	380	7,3	52
10 h. 37′	380	7,3	52
10 h. 38′	370	7,3	52
10 h. 39′	420	8.0	52
10 h. 41′	Scopolamin. hydrobromic. 0,075 gr.		
10 h. 42′	150	2,2	48
10 h. 43′	600	12,5	48
10 h. 44′	450	8,6	52
10 h. 45′	420	8,0	52
10 h. 46′	480	8,5	56
10 h. 47′	Scopolamin. hydrobromic. 0,1 gr.		
10 h. 48′	200	3,1	64
10 h. 49′	520	8,6	60
10 h. 50′	580	9,6	60
10 h. 51′	580	10,3	56
10 h. 52′	520	8,9	56
10 h. 58′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.		
10 h. 59′	200	100,0	2
11 h. 00′	20	6,6	3
11 h. 01′	40	40,0	1
11 h. 02′	0	0	0
	Athmung steht definitiv.		
11 h. 10′	Herz schlägt noch.		

2. VERSUCHE AN HUNDEN.

Nunmehr ging ich dazu über, die Wirkung des Scopolamins auf Hunde zu prüfen; auch hier legte ich das Hauptgewicht auf das Verhalten des Blutdrucks, Pulses und der Respiration. Dann aber eruirte ich auch durch vielfache Versuche die Einwirkung des genannten Alkaloids auf das Allgemeinverhalten und die Psyche der Tiere.

Auf Dosen von 0,05 gr. Scopol. hydrobromic. ist eine Wirkung auf Puls und Blutdruck nicht zu bemerken.

Auf Dosen von 0,05—0,1 gr. Scopol. hydrobromic. tritt eine geringe Steigerung des Blutdrucks um mehrere mm. Hg. (15 mm.) ein, der Puls ist seiner Frequenz und seinen sonstigen Eigenschaften nach annähernd normal.

Auf Dosen von 0,2 gr. Scopolamin. hydrobromic. und darüber ist eine starke Blutdrucksenkung zu bemerken, bisweilen bis auf die Hälfte des ursprünglichen Drucks. Der Puls, zunächst ebenso frequent wie bisher, wird dann aber, nachdem der Druck auf die intravenöse Scopolamin-injection hin seinen tiefsten Stand erreicht hat, seltner, also weniger frequent, die einzelnen Pulselevationen werden bedeutend grösser, nahezu um das dreifache, kurz es bilden sich die Erscheinungen des « Vaguspulses » aus. Nach einiger Zeit, und zwar schon nach wenigen Minuten, steigt der Blutdruck wieder bis zur Norm an. Der Puls wird wieder ebenso frequent, wie er vor der Scopolaminapplication gewesen war. Der N. vagus, ist in jedem Stadium der Intoxication auf faradische Reizung erregbar, was sich durch die typischen Vaguspulse kund giebt, welche sich übrigens durch nichts von den durch Scopolamin hervorgerufenen unterscheiden. Das Vasomotionscentrum wird durch Scopolamin nicht gelähmt, denn auf schmerzhafte Reize z. B. Vagusreizung mittels des faradischen Stromes, stieg der Blutdruck jedesmal an.

Diese meine, am Hunde gewonnenen Resultate des Verhaltens des Blutdrucks und Pulses stimmen nicht in allen Punkten mit dessen SOHRT's ERNST's und DE STELLA's überein. Allerdings haben diese nicht so hohe Dosen Scopolamins angewandt wie ich. Auf Gaben von 0,001 gr. sah auch ERNST eine Steigerung des Blutdrucks, welcher sich auf das Doppelte erhöhte. In den meisten Fällen konnte er auch im Anfang eine Pulsverlangsamung constatiren; dann aber bemerkte er immer eine Pulsbeschleunigung, welche ich bei meinen Versuchen nicht beobachten konnte. Höhere Dosen als 0,001 gr. des Alkaloids wandte ERNST nicht an. Ich habe Gaben von *0,5 gr.* auf einmal dem Tiere intravenös einverleibt, ohne eine Pulsbeschleunigung gesehen zu haben. In einem Falle bekam

das immerhin kleine Tier im ganzen 1,5 gr. innerhalb von ungefähr 2 Stunden und auch hierbei konnte ich nur eine starke Blutdrucksenkung und Pulsverlangsammung statuiren. Den Vagus, welchen Ernst gelähmt fand, konnte ich, selbstmit geringen Stärkegraden des faradischen Stromes mit Erfolg reizen. Auch Claussen fand bei seinen Versuchen mit Hyoscin an Hunden ebenso wie Wood und Gnauck am Menschen eine Pulsverlangsamung. de Stella's Versuchsresultate stimmen mit den meinen ziemlich überein, nur fand er immer eine Lahmung der Vagus, was ist wie gesagt, nicht constatiren konnte.

Die Differenzen, welche zwischen diesen Ergebnissen von Ernst, de Stella und mir bestehen, dürften vielleicht unschwer aus der Verschiedenheit der angewandten Präparate zu erklären sein.

Es entsteht nun die Frage, aus welchen Gründen die Pulsverlangsamung und die Blutdrucksenkung nach anfänglicher Steigerung zu stande komme. Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, dass die Veränderung des Pulses auf Scopolaminapplication durch Vagusreizung verursacht werden. Die typischen « Vaguspulse », welche auf Scopolamin in jedem Falle auftraten, sind wohl ein unzweifelhafter Beweis dafür.

Nicht so leicht sind die Veränderungen des Blutdrucks zu erklären! Im Allgemeinen kommt eine Blutdrucksteigerung überhaupt, zu stande, wenn die vorhandene Blutmenge des Arteriensystems gewissermassen für dasselbe zu gross wird, oder umgekehrt dadurch, dass das Gefässsystem für die vorhandene Blutmenge zu klein wird.

Ersteres tritt ein, wenn die Herzkraft wächst, d. h. vom Herzen in der Zeiteinheit mehr Blut in die Aorta geworfen wird als vorher, oder wenn wie z. B. bei der Autotransfusion das Blut einer Extremität in das übrige Gefässsystem geleitet wird. Der zweite Fall kommt zu stande, wenn die Gefässe im Allgemeinen oder in einem bestimmten Körperbezirk sich verengern. Das kann seinen Grund in der Erregung des Vasomotionscentrums oder der peripheren nervösen vasomotorischen Apparate haben.

Eine Blutdrucksenkung kommt natürlicherweise durch die entgegengesetzten Einflüsse zu stande.

Die anfängliche Blutdrucksteigerung, welche ich bei kleinen Scopolamingaben konstatiren konnte, ist, da die Herzkraft (s. oben) nicht erhöht wird, andererseits aber die peripheren Gefässe durch Scopolamin erweitert werden, — beides resultirt aus den einwandsfreien Versuchen Ernst's und Sorth's — nur durch Erregung des Vasomotionscentrums zu erklären,

welche über die periphere Gefässerweiterung obsiegt, eine Ansicht, welche schon ERNST ausgesprochen hat(*).

Die auf gewisse Dosen von Scopolamin eintretende Blutdrucksenkung muss zum grössten Teil auf einer Schädigung des Herzens, wahrscheinlich Lähmung des excitomotorischen Apparates beruhen; für diese Anschauung könnte ich die Untersuchungen ERNST's am Froschherzen als Beweis anführen. Eine centrale oder periphere Lähmung der Vasomotion kann als Grund für die Blutdrucksenkung nicht angenommen werden, da ja nach den übereinstimmenden Resultaten von ERNST, SOHRT und mir das Vasomotionscentrum selbst durch kleine Reize (Erstickung, Schmerz) noch erregbar ist.

Was das Verhalten der Respiration anlangt, so muss ich SOHRT und ERNST beistimmen, dass bei Hunden von einer nennenswerten Schädigung der Athmung durch Scopolamin nicht gesprochen werden kann. Erst auf ganz hohe Dosen *0,1 gr.* (!) und darüber tritt eine Verringerung der Atemfrequenz und der Athemgrösse ein. Nur bei einem Tier, welches wenige Wochen vorher eine Staupe überstanden hatte und infolgedessen erblindet war und cerebrale Reizerscheinungen zeigte, trat ein primärer Athemstillstand ein; aber auch erst auf eine Dosis von 150 (!) mgr. intravenös. Sonst erholten sich die Tiere in bezug auf die Athmung — vom Blutdruck und Puls habe ich das Gleiche schon berichtet — wieder vollkommen, ja es zeigte sich sogar, das die einzelne Athemzüge tiefer und ausgiebiger wurden : denn obwohl die Respiration weniger frequent war als in der Norm, erreichte die Athemgrösse einige Zeit nach der intravenösen Scopolamininjection wieder die normale Höhe. Die Dosen, welche den Tieren bei diesen Versuchen auf einmal intravenös einverleibt wurden betrugen 0,5 gr. Scopolamin hydrobromicum, im Ganzen bekamen die Tiere sogar bis zu 1,5 gr. in ungefähr zwei Stunden, was oben schon einmal erwähnt wurde.

Wir sehen hier die merkwürdige Thatsache auftreten, dass sich Kaninchen, also Pflanzenfresser, gegen hohe Gaben eines Alkaloids aus der Belladonagruppe weniger resistent erweisen als Hunde, welche von Hause aus Fleischfresser sind. Gewöhnlich kann man das umgekehrte Verhalten bemerken. (Eine letale Dosis für Hunde konnte ich nicht aufstellen.)

(*) Die Ansicht DE STELLA's, dass die Blutdrucksteigerung auf die erhöhte Pulsfrequenz zuruckzuführen sei, kann ich nicht acceptiren, da ich eben niemals (bei Hunden) eine Vermehrung der Pulszahl, sondern immer nur eine Pulsverlangsamung constatiren konnte.

Dagegen — und damit komme ich zum letzten Teil meiner experimentellen Untersuchungen — werden Hunde in ihrem Allgemeinverhalten durch kleine Dosen von Scopolamin viel eher beeinflusst als Kaninchen, welche auf Gaben von 0,02 gr. überhaupt nach keine merkbare Einwirkung des Scopolamins erkennen liessen.

Bei Hunden war die geringste Dosis, welche eine Wirkung entfaltete, 0,0005 gr. Scopolaminum hydrobromicum. Eine kurz andauernde Schläfrigkeit und Müdigkeit, welche sich durch Zufallen der Augenlider, Gähnen, etc. kund gab, konnte ausser einer nur wenige Stunden anhaltenden Mydriasis — mit schwacher Pupillenreaction — beobachtet werden. Bei dem einen Hunde traten die Symptome, welche ich eben geschildert habe, schon nach einer halben Stunde, bei dem anderen Hunde dagegen erst nach 2 1/2 Stunden ein.

Bei Dosen von 0,001 gr. wurden die Pupillen schon 15 Minuten nach der subcutanen Injection weit und reactionslos, die Zunge trocken, die Nase heiss; nach weiteren 5 Minuten beginnen die Augenlider zuzufallen. Das Tier schwankt beim Sitzen und kann sich vor Müdigkeit kaum auf den Beinen halten, gähnt und erbricht einmal. 3/4 Stunden nach der Injection beginnt das Tier zu winseln und zu heuten, bellt auch ab und zu Gegenstände, z. B. Stuhlbeine, welche es sieht, an. Offenbar ist dies auf Hallucinationen bezw. Illusionen zurückzuführen, welche Scopolamin ebenso wie Atropin hervorruft. Eine Stunde nach der Injection schläft das Tier ein. Der Schlaf ist ein ziemlich tiefer; durch lautes Anrufen kann es aufgeweckt werden, auf leises Anrufen dagegen reagirt es nicht. Analgesie, geprüft durch schmerzhafte Nadelstiche, besteht nicht, nicht einmal eine Herabsetzung des Schmerzgefühls war zu constatiren. Ungefähr drei Stunden nach der Injection war der Versuchshund wieder munter, zeigte gleichwohl noch eine geringe Mattigkeit, trockne Nase und weite Pupillen. Nach weiteren 12 Stunden waren auch diese Symptome geschwunden.

Bei grösseren Dosen treten die geschilderten Symptome in derselben Reihenfolge ebenfalls auf, nur kommt die Wirkung des Scopolamins schneller und hält länger an. Der Schlaf ist tiefer, sodass selbst lautes Anrufen kein Erwachen zu stande bringt.

Bei Dosen über 0,005 gr. fallen noch einige andere Symptome als Folge der Scopolaminwirkung besonders auf. Vor dem Einschlafen tritt eine starke Unruhe auf, welche offenbar mit Hallucinationen und Illusionen verbunden ist. Die Hunde laufen dann im Zimmer von einer Ecke zur anderen, stossen dabei fortwährend mit dem Kopf gegen Gegenstände (Accomodationslähmung), stellen sich dann wieder in eine Ecke, mit dem

Gesicht gegen die Wand gekehrt, heulen und bellen etwas an, was gar nicht vorhanden ist (Hallucinationen). Kurz nach der Injection bis zum Einschlafen macht sich häufig ein starker Brechreiz bemerkbar, welcher auch von Erfolg ist. Analgesie besteht selbst im tiefen Schlaf nicht. Nicht selten habe ich Muskelzittern und Muskelflimmern sowohl in der Musculatur des Stammes wie der Extremitäten gesehen.

Die Symptome, welche bei Hunden nacheinander durch Scopolamin. hydrobromic. hervorgerufen werden, sind demnach etwa folgende :

Mydriasis, Accomodationslähmung, Lähmung der Speichelsecretion und der Schleimabsonderung. Erbrechen. Ungeschickte Bewegungen, unsicherer, schwankender Gang, Schwanken beim Sitzen. Hallucinationen und Unruhe. Schliesslich Müdigkeit und tiefer Schlaf. Nach Erwachen Mattigkeit, weite Pupillen und Trockenheit der Schleimhäute. Nahrungsaufnahme wird verweigert. Nach 24 Stunden spätestens, meistens schon viel früher, sind alle Symptome ausser der Mydriasis verschwunden, welche aber selbst nach subcutaner Injection von 0,02 gr. Scopolam. hydrobrom. nach 36 Stunden nicht mehr vorhanden ist.

Wie sich die Wirkungen nach der Höhe der einzelnen Gaben variiren ist aus den folgenden Protokollen zu ersehen.

Männlicher Hund, 6560 gr., hat vor zwei Wochen eine Staupe überstanden. Auf einem Auge erblindet Das warm mit Decken eingehülte Tier ist ans HÜRTHLE'sche Kymographion gelegt. Das Scopolamin wird intravenös einverleibt.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in 10 Secunden	Höhe der Pulselevationen in mm. Hg.	Bemerkungen
12 h. 00'	148	18	4	
12 h. 05'	148	16	»	
12 h. 06'	Scopol. hydrobr. 0,005 gr.			
12 h. 06' 30''	158	17		
12 h. 08'	150	16		
12 h. 09'	150	16		
12 h. 34'	126	11		
12 h. 40'	Scopol. hydrobr. 0,015 gr.			
12 h. 41'	120	13		
12 h. 43'	110	13		Die Schwankungen des Blutdrucks durch die Athmung sehr deutlich.
12 h. 45'	112	12		
12 h. 52'	98	9	5	
12 h. 53'	Scopol. hydrobr. 0,03 gr.			
12 h. 53' 30''	100	9	6	
12 h. 57'	90	10	6	
12 h. 57' 30''	Scopol. hydrobr. 0,05 gr.		6	
12 h. 58'	84	7	6	
1 h. 00'	82	7		
1 h. 05'	Scopol. hydrobr. 0,08 gr.			
1 h. 06'	76	8		
1 h. 07'	84	9	7	
1 h. 07' 30''	Scolop. hydrobr. 0,1 gr.			
1 h. 08'	74	7	7	Schwankungen des Blutdrucks durch die Athmung nicht bemerkbar.
1 h. 10'	108	7		Athmung oberflächlich und beschleunigt.
1 h. 15'	74	9		
1 h. 16'	44	8		Athmung steht.
1 h. 17'	40	8		

Herz schlägt noch einige Minuten.

Hündin, 7380 gr.

Das Tier, welches in warme Decken eingehüllt worden, ist tracheotomirt und athmet durch eine t.-förmige Trachealcanüle mittelst Gummiventile. In die Zuleitung der Inspirationsluft is die Gasuhr eingeschaltet. Ausserdem ist die V. jugularis frei präparirt und mit einer Kanüle zur intravenösen Injection des Scopolamin versehen, die A. carotis communis ist mit dem Manometer des HÜRTHLE'schen Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
6 h. 05′	1/2 Stunde nach der Operation				1650	41,2	40
6 h. 06′		162	96	1,0—1,6	1800	64,3	28
6 h. 07′		190	160		1200	60,0	20
6 h. 08′					1200	60,0	20
6 h. 09′					1200	60,0	20
6 h. 10′	Scopolamin. hydrobrom. 0,05 gr.				1400	58,3	24
6 h. 11′		174	156	4	1500	62,1	24
6 h. 12′							
6 h. 13′	Starke Unruhe des Tieres						
6 h. 14′							
6 h. 15′							
6 h. 16′							128
6 h. 17′	Indirecte Vagusreizung	210	144	7	9400	69,1	136
6 h. 18′	Darauf wieder Unruhe und Dyspnöe	230	168	4	12100	88,9	186
6 h. 19′					3100	15,5	200
6 h. 20′	Indirecte Vagusreizung	200	120	8	3800		
6 h. 21′	Unruhe				3600	23,6	152
6 h. 22′	Wird wieder ruhiger				3600	23,6	152
6 h. 23′					4000		
6 h. 24′					3500		
6 h. 25′	Indirecte Vagusreizung. Unruhe.				9400		
6 h. 26′					11500		
6 h. 27′	Wird ruhiger				4000		
6 h. 28′					3600		
6 h. 29′					3800	23,7	160
6 h. 30′					6600	36,6	180
6 h. 31′	Indirecte Vagusreizung				12300		
6 h. 32′	Unruhe	214	180	4	9100		
6 h. 33′	Scopolamin. hydrobrom. 0,1 gr.	198	192	3	3400	21,2	160
6 h. 34′		198	192	3	3600	22,5	160
6 h. 35′					4600	31,8	132
6 h. 36′					6800	48,5	140
6 h. 37′					8500	62,5	136
6 h. 38′					3100	22,8	136
6 h. 39′		168	192		3000	34,1	88
6 h. 40′					2400	33,3	72
6 h. 41′					2400	60,0	40
6 h. 42′					1900	67,8	28
6 h. 43′		178	220		1800	72,5	24
6 h. 44′					1700	70,8	24

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
6 h. 45'	Scopolamin. hydrobrom. 0,1 gr.				6600	165,0	40
6 h. 46'	Unruhe. Vaguspulse	194	144	15,0	11000	91,6	120
6 h. 47'	Vaguspulse	194	144	6,0	2800	43,7	64
6 h. 48'		194	144	3,0	1400	58,3	24
6 h. 49'					1600	66,6	24
6 h. 50'					1700	85,0	20
6 h. 51'					1600		
6 h, 52'					1500		
6 h. 53'							
6 h. 54'	Scopolamin. hydrobrom. 0,15 gr.						
6 h. 55'	Vaguspulse	194	132	15	2600	52,0	50
6 h. 56'					1400	58,3	24
6 h. 57'					1500	93,7	16
6 h. 58'					1200	75,0	16
6 h. 59'	Vaguspulse	196	132	15	4200		
7 h. 00'					5100	60,7	84
7 h. 01'					1600	80,0	20
7 h. 02'					1500	93,7	16
7 h. 03'					1200	75,0	16
7 h. 04'					1500	107,1	14
7 h. 05'					1500	93,7	16
7 h. 06'					1200	85,9	14
7 h. 07'	Vaguspulse	178	108	9	1500	107,1	14
7 h. 08'					6000		
7 h. 09'					11500	205,4	56
7 h. 10'					2500		
7 h. 11'					1200	60,0	20
7 h. 12'					1200	20,0	60
7 h. 13'					3800		
7 h. 14'					5400	67,7	80
7 h. 15'	Scopolamin. hydrobrom. 0,2 gr.	126	108	9	2100	65,6	32
7 h. 16'	Vaguspulse	124	104	10	1300		
7 h. 17'					1200		
7 h. 23'		10,0	108	10	6200	62,0	100

Nach jeder weiterer Scopolamin. hydrobrom. Darreichung über 0,1 gr. intravenös wiederholt sich dasselbe. Der Blutdruck sinkt, die Athemfrequenz nimmt ab, die Pulselevationen worden gross, die Athemfrequenz vermindert sich ebenso die Athemgrösse, während die Athemzüge meistens tiefer werden. Nach 1—2 Minuten ist dieser Zustand z. T. wenigstens wieder vorüber.

Hündin, 6350 gr.

Die Versuchsanordnung ist genau dieselbe wie vorher.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
11 h. 07′					1400	26,9	52
11 h. 08′					1700	32,6	52
11 h. 09′					1800	34,6	52
11 h. 10′					1600	28,5	56
11 h. 11′		98	120	3,5	1500	26,8	56
11 h. 12′	Inject. v. Scopolam. hydrobr. 0,1 gr.	116	140		1500	28,8	52
11 h. 13′	Unruhe				1700	30,3	56
11 h. 14′	Unruhe				2400	75,0	32
11 h. 15′					1600	50,0	32
11 h. 16′					1850	77,0	24
11 h. 17′					!950	33,9	28
11 h. 18′					1100	33,3	28
11 h. 19′					1200	42,9	28
11 h. 20′					1400	38,9	36
11 h. 21′					1700	35,4	48
11 h. 22′					2000	33,4	60
11 h. 23′		112	140	8	2000	29,4	68
11 h. 24′					2000	31,2	64
11 h. 25′					1800	30,0	60
11 h. 26′	Unruhe				2000	43,3	60
11 h. 27′					3700	61,6	60
11 h. 28′					2700	45,0	60
11 h. 29′					2400	40,0	60
11 h. 30′	Scopolamin. hydrobrom. 0,15 gr.				3000	50,0	60
11 h. 31′	Unruhe	106	120	8	3100	45,5	68
11 h. 32′	Desgl.				7100	80,6	88
11 h. 33′	Desgl.				4000	41,6	96
11 h. 34′	Desgl.				!1800	32,1	56
11 h. 35′					2000	50,0	40
11 h. 36′					1200	21,4	56
11 h. 37′					1300	32,5	40
11 h. 38′					1300	29,5	44
11 h. 39′					1200	23,0	52
11 h. 40′					1500	37,0	40
11 h. 41′					1500	27,0	48
11 h. 42′	Scopolamin hydrobrom. 0,2 gr.	90	84	15	1500	27,0	48
11 h. 43′	Erbrechen	90	84	12	2100	35,0	60
11 h. 44′		110	144	3,7	4600	76,7	60
11 h. 45′					3600	112,5	32

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
11 h. 46′		110	148	3,5	! 850	42,5	20
11 h. 47′					!850	42,5	! 20
11 h. 48′					!950	39,5	24
11 h. 49′					!950	39,5	24
11 h. 50′					1150	47,9	24
11 h. 51′	Schläft				1000	62,5	16
11 h. 52′	Vagusreizung. Unruhe	126	72	18	2900	60,4	48
11 h. 53′	Schmerzäusserung				2000	38,4	52
11 h. 54′					1800	64 3	28
11 h. 55′					900	45,0	20
11 h. 56′		130	72	18	1000	50,0	20
11 h. 57′	Vagusreizung (direct)				1300	81,2	16
11 h. 58′					4000	31,2	64
11 h. 59′					2800	70,0	40
12 h. 00′					2500	12,5	20
12 h. 01′					1100	45,8	24
12 h. 02′	Scopolamin. hydrobrom. 0,2 gr.	86	144	6	1100	45,9	24
12 h. 03′		74	60	23	1500	50,0	30
12 h. 04′	Erbrechen	56	144	6—7	4200	70,0	60
12 h. 05′					2000	83,3	24
12 h. 06′	Farad. Vagusreizung. Schmerzaüsserung. Unruhe	104	72	18	1800	90,0	20
12 h. 07′					! 900	45,0	20
12 h. 08′					! 900	45,0	20
12 h. 09′					! 900	75,0	12
12 h. 10′					2400	54,5	44
12 h. 11′					1200	50,0	24
12 h. 12′					1100	55,5	20
12 h. 13′					1300	81,2	16
12 h 14′					1200	75,0	16
12 h. 15′					1200	60,0	20
12 h. 16′					1100	68,7	16
12 h. 17′					1100	61,6	18
12 h. 18′					1100	61,6	18
12 h. 19′					1100	69,3	16
12 h. 20′	Vagusreiz. Cornealreflex erhalten				! 600	50,0	12
12 h. 21′	Schläft ganz fast				! 900	64,2	14
12 h. 22′					1200	100,0	12
12 h. 23′					1100	68,7	16
12 h. 24′					1200	75,0	16
12 h. 25′					1100	68,7	16

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
12 h. 26′					1200	66,6	18
12 h. 27′					1400	87,5	16
12 h. 28′					1250	62,5	20
12 h. 29′					1350	67,5	20
12 h 30′					1400	70,0	20
12 h. 35′					1700	85,0	20
12 h. 36′					1600	80,0	20
12 h. 37′	Keine Analgesie. Cornealreflex erhalten				1400	70,0	20
1 h. 00′		102	140	3	1600	80,0	20
1 h. 01′							
1 h. 15′					1700	77,2	24
1 h. 16′					1700	85,0	20
3 h. 10′					1800	90,0	20
3 h. 11′					1800	90,0	20
3 h. 12′					1800	90,0	20

Hündin, 6350 gr.

10 h. 30′. Subcutane Injection von 0,0005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

11 h. 30′. Geringe Mydriasis. Pupillen reagiren aber noch. Das Tier heult zeitweise, reagirt selbst auf leisen Zuruf.

12 h. 15′. Mydriasis, Pupillen reagiren kaum. Das Tier gähnt, die Augenlider fallen zu. Starke Schläfrigkeit. Bald schläft es ein. ist aber durch Zuruf aus dem Schlaf zu erwecken. Keine Analgesie. (Nadelstiche.)

1 h. 00′. Beginnt wieder munter zu werden. Mydriasis lässt nach. Am nächsten Tage ist das Tier vollkommen normal.

Hund, 7770 gr.

10 h. 30′. Subcutane Injection von 0,0005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

11 h. 07′. Geringe Mydriasis. Lider fallen fortwährend zu. Das Tier ist offenbar schläfrig, reagirt aber auf den leisesten Anruf.

11 h. 30′. Heulen und Winseln. Starke Schläfrigkeit.

12 h. 00′. Mydriasis ohne Pupillenreaction. Das Tier schläft, ist aber schon durch leisen Anruf aufzuwecken.

2 h. 00′. Das Tier wird wieder munterer, die Mydriasis beginnt zu schwinden. Nahrungsaufnahme wird verweigert.

Nach weiteren 8 Stunden ist das Tier wieder völlig normal.

Hund, 7770 gr.

3 h. 15′. Subcutane Injection von 0,001 gr. Scopolamin. hydrobrom.

3 h. 20′. Pupillen beginnen weit zu werden, reagiren. Sonst nichts Besonderes.

3 h. 25'. Augenlider fallen zu, das Tier schwankt beim Sitzen.

3 h. 50'. Das Tier kann sich vor Müdigkeit kaum auf den Beinen halten, winselt.

3 h. 58'. Heult und winselt, bellt ein Stuhlbein an, gähnt und erbricht einmal.

4 h. 20'. Steht mit dem Kopf gegen die Wand gelehnt, schläft im Stehen, Augenlider geschlossen. Das Tier reagiert auf lautes Anrufen. Zeitweise geringer Brechreiz. Legt sich nunmehr nieder und schläft ein.

4 h. 35'. Wacht kurze Zeit auf; schläft bald wieder ein. Reagirt aber auf lautes Anrufen.

4 h. 55'. Hat bisher geschlafen, wacht kurze Zeit auf, um bald wieder einzuschlafen. Pupillen weit und reactionslos. Trockne Zunge und heisse Nase. Keine Analgesie.

5 h. 40'. Hat bisher fortwährend geschlafen, wacht nunmehr auf und wird wieder munterer.

6 h. 00'. Ausser geringer Mattigkeit, Trockenheit der Nase und Zunge, sowie der Mydriasis nichts Abnormes im Verhalten des Tieres. Nahrungsaufnahme wird verweigert.

Nach 12 Stunden enge Pupillen, Zunge feucht, volkommen normales Verhalten.

Hund, 7770 gr.

10 h. 05'. Subcutane Injection von 0,0025 gr. Scopolamin. hydrobrom.

10 h. 20'. Lider fallen zu, das Tier ist offenbar schlafbedürftig.

10 h. 30'. Schwankender Gang. Gähnen, das Tier legt sich nieder, lässt den Kopf sinken. Pupillen weit und reactionslos. Schläft bald ein.

10 h. 40'. Schläft ganz tief und reagirt nicht auf lautes Anrufen, keine Analgesie. Im Schlaf gestört, steht das Tier auf, schwankt beim Stehen, legt sich bald wieder nieder, um fast einzuschlafen.

11 h. 15'. Hat bisher geschlafen, wacht spontan auf, heult ein wenig, geht schwankend im Zimmer umher und stösst da bei mitden Kopf gegen alle Gegenstände an (Accomodationslähmung), stellt sich nunmehr mit dem Gesicht gegen die Wand gekehrt, in eine Ecke, heult leise, und erbricht einmal. Bald darauf schläft er wieder ein und reagiert im Schlaf auch nicht auf lautes Anrufen.

1 h. 00'. Hat mit geringen Unterbrechungen bis jetzt geschlafen. Sitzt jetzt ruhig da. Zunge trocken. Pupillen weit, sind reactionslos. Athmung tief und regelmässig, 16 in der Minute. Sobald es im Zimmer ruhig ist, schläft das Tier wieder ein.

3 h. 50'. Erhebt sich auf Anrufen, wedelt mit dem Schwanze und kommt heran, ist aber noch matt. Pupillen weit und reactionslos. Zunge feucht.

Nach 18 Stunden nichts Abnormes mehr zu konstatiren.

Hündin, 6350 gr.

10 h. 17'. Subcutane Injection von 0,005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

10 h. 22'. Weite Pupillen, reactionslos, trockne Zunge.

10 h. 25'. Das Tier sieht in die Ecken, heult zeitweise auf, ist aber im allgemeinen ruhig. Gang schwankend. Die Bewegungen der Hinterbeine scheinen zugleich ein wenig paretisch, aber auch besonders uncoordinirt zu sein.

10 h. 30'. Legt sich. Brechreiz. Die Lider sinken zu. Muskelzittern in der Musculatur des Stammes und der Extremitäten. Der Kopf hängt zu Boden, sodass die

Schnauze den Boden berührt. Das Tier schläft nunmehr. Nur auf ganz lautes Anrufen Erheben des Kopfes, dann wieder sofortiges Einschlafen.

10 h. 45'. Steht spontan auf, beginnt zu heulen, bellt die Tischbeine und die Wände an, schnappt auch. Gang sehr schwankend, das Tier fällt sogar um, geht von einer Ecke in die andere heulend und winselnd. Erbrechen. Wird allmählich ruhiger und schläft ein.

11 h. 45'. Liegt auf der Seite mit geschlossenen Augen und schnarchend. Tiefe regelmässige Athemzüge.

2 h. 00'. Hat bisher mit geringen Unterbrechungen geschlafen, wird nunmehr wieder munterer, ist noch müde und matt. Schläft nicht. Nahrungsaufnahme wird verweigert. Mydriasis. Zunge feucht.

Nach 28 Stunden ist das Tier wieder vollkommen normal.

III. Wirkung des Scopolamins beim Menschen.

Ueber persönliche Beobachtungen am Menschen verfüge ich leider nicht. Doch bin ich durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozenten Dr BERGER in der glücklichen Lage, einige Beobachtungen der Scopolaminwirkung aus der hiesigen psychiatrischen Klinik (Geh. Rat. BINSWANGER) mitteilen zu konnen.

Scopolamin wird in dieser Klinik ausschliesslich bei Geisteskranken mit starker motorischer Unruhe in Dosen 0,0009—0,003 gr. im Form der bromwasserstoffsauren Salzes (MERCK) gegeben. Es tritt immer Schlaf ein, der Puls wird langsamer und voller, die Respiration regelmässig und tief. Vor dem Eintreten des Schlafes, der übrigens mehrere Stunden anhält, zeigt sich bei manchen Patienten ein Stadium, in welchem sie offenbar halluciniren, sie greifen in die Luft oder nach Gegenstanden u. s. w. Auch Muskelzittern konnte öfters beobachtet werden. Wenn die Patienten aus dem Scopolaminschlaf erwachen, verweigern sie für gewöhnlich die Nahrung (vielleicht aus dem Unvermögen zu schlucken (?)), manche haben auch Erbrechen.

Die physiologischen Wirkungen sind, demnach, wie aus dieser kurzen Schilderung hervorgeht, denen ausserordentlich gleich, welche ich bei Hunden zu beobachten Gelegenheit hatte.

THERAPEUTISCHE VERWENDUNG DES SCOPOLAMINS.

Die therapeutische Verwendung des Scopolaminum hydrobromicum soll an anderer Stelle(1) ausführlich kritisch gewündigt werden. Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, dass es bei Geisteskrankheiten, welche mit

(1) Therapie der Gegenwart, Mai 1903 : *Ueber die therapeutischen Indicationen des Scopolaminum hydrobromicum.* (Zugleich ein Beitrag zur SCHNEIDERLIN-KORFF'schen Narkose).

Aufregungszuständen verknüpft sind, als Hypnoticum und Sedativum unschätzbare Dienste leistet, selbst in Fällen, in welchen andere Medicationen im Stiche lassen. Dann ferner ist das Scopolamin. hydrobromicum wohl mit Erfolg da anzuwenden, wo Atropin indicirt ist, also in der Augenheilkunde, zur Beseitigung der Nachtschweisse der Phthisiker, bei Speichelfluss u. s. w. Vielleicht kann es auch an Stelle des Atropins bei Ileus gegeben werden, wenn man es hierbei nicht vorziehen will, das Messer zur Laparatomie zu ergreifen, was meistenteils wohl mehr zu empfehlen wäre.

Der Vorzug des Scopolamins dürfte der sein, dass, ein reines Præparat vorausgesetzt, letal verlaufende Intoxicationen nicht möglich zu sein scheinen, wenigstens nicht bei kräftigen Individuen, wie aus der Litteratur und den experimentellen Studien hervorgeht, ferner dass die therapeutischen Gaben ausserordentlich geringe sind und nicht höher zu liegen scheinen, als bei Atropin, sodass zwischen therapeutischer bezw. toxisches Dosis einerseits und der letalen andererseits ein weiter Spielraum besteht.

Ein Nachteil des Scopolamins ist aber der, dass es bedeutend teurer ist als Atropin. 1,0 gr. Scopolaminum hydrobromicum kostet 10,00 M. 1,0 Atropinum sulfuricum dagegen nur 5,00 M. Ausserdem dürfte noch auf die verhältnismässig leichte Zersetzlichkeit des Präparats hingewiesen werden müssen.

Bei Anfertigung dieser Arbeit hatte ich mich der Unterstützung und des Rates meines hochverehrten Chefs Herrn Prof. Dr Kionka zu erfreuen. Es ist mir eine angenehme Pflicht, ihm an dieses Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Jena, März 1903.

Litteratur.

(1) A. Ladenburg : *Die natürlich vorkommenden mydriatisch wirkenden Alkaloide.* I. Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 206; *Ueber das Hyoscin.* Bericht der chemischen Gesellschaft, 1892.

(2) E. Schmidt : *Ueber die Alkaloide der Belladonnawurzel und der Stechapfelsamens.* I. Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 208; *Ueber Scopolamin (Hyoscin).* Archiv der Pharmacie, Bd. 230; *Ueber das Hyoscin (Scopolamin).* Bericht der d. chemischen Gesellschaft, 1892.

(3) ROSTISLAW ERNST : *Zur Frage über die Wirkung bromwasserstoffsauren Scopolamins*. Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1893.

(4) H. C. WOOD : *Hyoscine; Its physiological and Therapeutic-Action*. Therapeutic. Gazette, 1885 (nach ERNST u. SOHRT citirt).

(5) K. PAWLOFF : *Materialien zur Pharmakologie des salzsauren Hyoscins* (citirt nach ERNST).

(6) PH. I. A. CLAUSSEN : *Die Wirkungen des Hyoscinum hydrojodicum und hydrobromicum im Vergleich mit denen des Atropin und des Extr. hyoscyami*. Inaug.-Dissertat., Kiel, 1883.

(7) R. KOBERT : *Ueber Hyoscyamin und Hyoscin nach neuen Untersuchungen*. SCHMIDT's Jahrbücher der gesammten Medicin, 1883, Bd. 200, p. 18; *Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins* (nach SOHRT). Archiv f. exp. Path. und Pharmakolog., Bd. XXII, 1886, p. 396.

(8) AUGUST SOHRT : *Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin*. Inaug.-Dissertat., Dorpat, 1886.

(9) OTTO WALTER : *Experimentelle und klinische Beobachtungen uber die Wirkung des Hyoscins in der Augenheilkunde*. Inaug.-Dissert., Dorpat, 1887.

(10) L. BELLJARMINOW : *Ueber die Wirkung des Scopolamins (eines neuen Mydriatikums) auf das Auge*, 1893, citirt nach ERNST.

(11) R. GNAUCK : *Anwendung des Hyoscins bei Geisteskrankheiten*. Charité Annalen VII, 1882.

(12) SCHNEIDERLIN : *Eine neue Narkose*. Aerztliche Mitteilungen aus und für Baden, 1900, N° 10.

(13) KORFF : *Die Narkose des Herrn Dr Schneiderlin*. Münchener med. Wochenschr., 1901, p. 1169; *Morphin-Scopolamin-Narkose*. Münchner med. Wochenschrift, 1902, p. 1133; *Zur Morphin-Scopolamin-Narkose*. Münchner med. Wochenschr., 1902, p. 1408.

(14) E. BLOS : *Ueber die Schneiderlin'sche Scopolamin-Morphin-Narkose*. Beitrage zur klinischen Chirurgie, 1902, p. 565.

(15) O. WITZEL : *Wie sollen wir narkotisiren?* Münchner med. Wochenschr., 1902, n° 48.

(16) H. DE STELLA : *Etude pharmacodynamique de la Scopolamine et de l'Hyoscine*. Archives internationales de Pharmacodynamie, Bd. III, 1897, pp. 381-458.

quinze minutes, d'abord une exagération considérable du rythme de Schiff, puis, une vasodilatation maxima durable des deux oreilles.

Chez le lapin injecté par la toxine diphtérique, aux différentes phases de l'intoxication, même pendant la dernière phase circulatoire qui précède la mort, le nitrile malonique provoque dans la vascularisation de l'oreille les modifications dites ci-dessus; à un moindre degré si l'on veut, pendant une durée moins considérable aussi, mais l'action caractéristique de ce poison sur l'innervation vasomotrice de l'oreille persiste malgré l'intoxication. Encore une fois, on observe ici un certain affaiblissement dans l'intensité d'action de cet agent, mais sa réaction qualitative est conservée.

En résumé, les graphiques qui nous renseignent plus spécialement sur l'activité cardiaque, et ceux qui expriment plus particulièrement l'état vasculaire, indiquent, que la circulation sanguine du lapin en plein empoisonnement diphtérique, faiblit uniformément dans ses diverses parties, mais qu'aucune ne disparaît complètement.

En d'autres termes, la toxine diphtérique, ni directement, ni indirectement, ne développe aucune action sélective sur telle partie anatomique ou telle fonction de l'appareil circulatoire.

Comme d'autre part la toxine diphtérique, injectée à n'importe quel point du corps, provoque une réaction locale, on peut admettre qu'à côté de son action nerveuse, elle exerce sur tous les éléments de l'organisme une action nutritive catabolique se manifestant, entr'autres, par la dégénérescence du foie, la congestion des capsules surrénales, l'altération rénale, des myocardites plus ou moins prononcées, etc., que ce même poison en agissant de la même manière sur les diverses parties dont est constitué l'appareil circulatoire, le modifient anatomiquement et le dépriment fonctionnellement.

C'est ce que démontre notre étude expérimentale, et aussi les lésions anatomiques du cœur, spécialement étudiées, entre autres, par RIGAUG, de Lyon.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica

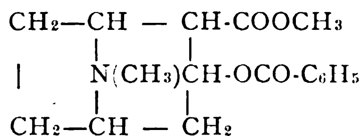
von

CARL POTOTZKY.

Cocain, das auch jetzt noch als das beste Anaestheticum gilt, hat 2 grosse Nachteile : Einmal ist sein Preis ein sehr hoher, und zweitens ist es vor allem in der praktischen Anwendung dadurch besonders gefährlich, dass die Toleranz der einzelnen Individuen für Cocain sehr verschieden ist. Es lässt sich daher häufig nicht vorher mit einiger Genauigkeit bestimmen, welche Dosis man ohne Gefahr in dem vorliegenden Falle anwenden kann.

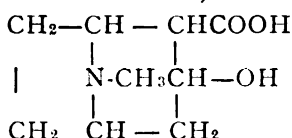
Unter solchen Umständen war es begreiflich, dass nach neuen Körpern gesucht wurde, die diese Giftigkeit in geringerem Masse besässen, und zwar suchte man, von der Voraussetzung ausgehend, dass die Wirkung eines Mittels durch die Constitution bedingt sei, durch Aenderung des Molekulargefüges zu neuen brauchbaren Körpern zu gelangen.

Das Cocain hat nach Willstätter folgende Constitutionsformel :



Spaltet man Cocain, so erhält man als Spaltungsproducte : das Ecgonin, ferner Benzoësäure und Methylalkohol.

Das Ecgonin hat (nach Willstätter) die Formel :



Das Ecgonin ist also seiner Constitution nach ein carboxyliertes Tropin.

Wie man sieht, besteht das Cocain aus einem Ecgonin, in dem das Hydroxyl durch einen Benzoylrest ersetzt und die Carboxylgruppe esterificiert ist.

Das Ecgonin zeigte sich bei der Prüfung auf anästhesierende Wirkung als völlig indifferent. Man versuchte dann zu neuen wirksamen Körpern dadurch zu gelangen, dass man in die Carboxylgruppe andere Alkohol-radicale einsetzte. Die so dargestellten Körper zeigten gegenüber dem Cocain eine minder anästhesierende Kraft. Ebenso führte der Versuch, die Methylestergruppe abzuspalten, also als Product das Benzoylecgonin darzustellen, zu keinem nennenswerten Ergebnisse. Als man nun andererseits die Benzoylgruppe des Cocains fortliess, beziehungsweise sie durch andere der aromatischen oder der aliphatischen Reihe angehörige Säure-radicale ersetzte, fand man die überraschende Thatsache, dass die derartig gewonnenen neuen Körper nur noch ganz geringe Spuren einer anästhesierenden Wirkung aufwiesen.

Dies führte FILEHNE dazu, auf die Bedeutung der Benzoylgruppe im Cocain hinzudeuten. Er fand, dass diese Gruppe wesentlich für das Zustandekommen einer anästhesierenden Wirkung sei, wie seine Versuche beweisen, in denen er die Benzoylgruppe auch in andere Alkaloide eingesetzt und damit eine vorher nicht vorhandene anästhesierende Wirkung erzielt hat.

EINHORN und HEINZ untersuchten späterhin in möglichster Ausdehnung derartige benzoylierte Verbindungen. Wenn man in der Constitutionsformel des Cocains das Ecgonin als völlig wirkungslos bei Seite liess, so ergab sich für sie als einfachste, zuerst zu prüfende Verbindung der Benzoësäuremethylester, der sich als schwach anästhetisch erwies. Weiterhin untersuchten sie unter anderem eine Reihe benzoylierter Körper, darunter auch die benzoylierten Amidooxybenzoësäuren, die recht gut wirksam waren. Bei Fortsetzung der Untersuchungen zeigte es sich, dass die nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren noch besser wirksam waren als die benzoylierten.

Aus der Reihe dieser nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren stellten EINHORN und HEINZ als besonders geeignet den p-Amido-m-oxy-benzoësäuremethylester dar, das « Orthoform », und den m-amido. p-oxybenzoësäuremethylester, das « Orthoform-neu ».

Die Orthoformpräparate, die weit weniger giftig als das Cocain sind, und die sich im allgemeinen gut bewährten, sind nicht löslich, und so können sie infolgedessen nur da gebraucht werden, wo sie in Substanz auf

freie Nervenendigungen, gebracht werden können (Geschwüre, Wundflächen, etc.).

Ein wirklicher Nachteil des Orthoforms besteht darin, dass es nicht frei von Reizwirkung ist. Bringt man im Tierexperiment Orthoform auf eine frische Wunde, so sieht diese aus, als sei sie schwach von einer Säure geätzt.

In Uebereinstimmung damit zeigte sich auch bei der vielfachen praktischen Anwendung, dass in einzelnen Fällen die damit behandelten Wunden stark gereizt waren; ja bisweilen ist sogar Gangrän beobachtet worden.

Daher wurde von vielen Seiten der Wunsch nach einem neuen Anästheticum, dass diese Nachteile nicht besässe, geäussert.

Zu diesem Zwecke wurden im hiesigen Institute durch Herrn Dr Biberfeld Präparate untersucht, die teilweise von Herr Professor Einhorn in München, teilweise von den Höchster Farbwerken stammten.

Die Versuchsprotokolle hat mir Herr Dr Biberfeld zur Veröffentlichung überlassen.

Was das geübte Prüfungsverfahren anästhetischer Mittel anbelangt, so sei folgendes vorausgeschickt : Die Wirksamkeit löslicher Anästhetica ist leicht an der Froschhaut oder der Cornea von Säugern zu prüfen. Schwieriger gestaltete sich die Prüfung unlöslicher Mittel; hier blieb kaum etwas anderes übrig, als ihre Wirkung am Nervenstamm zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Am Kaninchen (in vereinzelten Fällen auch am Hund) wurde der N. ischadicus oder einer der grossen Armnerven eine Strecke weit freigelegt. Unter Anwendung eines gewöhnlichen Chromsäure-Tauchelements wurde dann dieser Nerv mittels eines Dubois'schen Schlittens durch Inductionsstrom gereizt, und der Rollenabstand festgestellt, bei dem das Tier eben Zeichen von Schmerz von sich gab. Dann wurde die zu prüfende Substanz aufgestreut, und meist wurde 5 Minuten nach der Einwirkung wiederum gereizt. Als vollkommen unempfindlich für Schmerz galt der Nerv, wenn bei einem Rollenabstand von 130—110 keine Schmerzensäusserung erfolgte.

Um eine eventuelle Reizwirkung eines Mittels festzustellen, gab es verschiedene Wege. Zunächst liess es sich häufig erkennen, ob eine Substanz an einer frischen Wunde Verätzungen hervorrief. Oder man konnte das Mittel unter die Augenlider bringen und nach 24 Stunden nach entzündlichen Veränderungen forschen. Schliesslich war bisweilen mikroskopisch der Nachweis einer Entzündung am Mesenterium des Frosches zu führen.

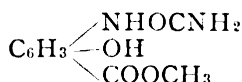
Was die Constitution der untersuchten Körper anbetrifft, so stammen sie etwa zur Hälfte aus der Gruppe der Oxybenzoësäuren, also aus derselben Gruppe, wie das Orthoform; die übrigen gehören anderen Gruppen an.

Zunächst wollen wir einige Substanzen betrachten, die direct von den Orthoformpräparaten abzuleiten sind. Unter ihnen ist ein einziges Präparat zur Gruppe des Orthoform-alt gehörig, die übrigen sind Derivate des Orthoform-neu.

A. — Oxybenzoësäure-Derivate.

a) Derivate der Amido-m- oder p-Oxybenzoësäure.

I. m-Oxyphenylharnstoff-p-carbonsäuremethylester

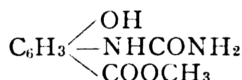


Bei einigen Versuchen zeigte sich eine geringe anästhesierende Wirkung, bei den meisten jedoch blieb diese vollständig aus.

Ich führe als Beispiel folgendes Protocoll an.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5
Einstäuben 10		26
Einstäuben 40		28
Einstäuben 60		29
Einstäuben 80		22

II. o-Oxyphenylharnstoff-m-carbonsäuremethylester.



Das Präparat ist fast unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben 10		26
Einstäuben 15		22

Die nächsten Präparate (III, IV, V) sind alkylierte Orthoformneupräparate. Während III nur mässig wirksam ist, sind IV und V

hinsichtlich ihrer anästhesierenden Kraft brauchbar. Alle 3 Präparate haben jedoch den Nachteil gemeinsam, dass sie mehr oder minder starke Reizwirkungen, die bald nach dem Auftragen der Substanz auftreten, hervorrufen.

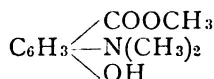
III. p-Oxy-m-methylamido-benzoësäuremethylester.



Das Präparat ist mässig wirksam; die Musculatur schwärzt sich schon wenige Minuten nach dem Bestäuben mit der Substanz.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben 15		18		18
Einstäuben 35		18		18

IV. p-Oxy-m-dimethylaminobenzoësäuremethylester.



Der Körper ist in Substanz völlig unwirksam. Seine Lösungen sind wirksam : die 1 °/₀ ist schwach, die 2—2 1/2 °/₀ gut wirksam; jedoch sind die Lösungen sauer und entfalten eine ziemlich starke Reizwirkung.

1 °/₀ Lösung

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Aufgiessen 15		22,5
Aufgiessen 15		18,5

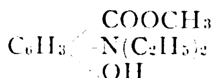
2 °/₀ Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. N. rad.	31
Einpinseln 5		16,5
Einpinseln 10		9

2 1/2 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	20	Linker Ischiadicus	21,5
Aufträufeln 20		20		9
Aufträufeln 35		15		Kein Schreien

V. p-Oxy-m-diäthylaminobenzoësäuremethylester.



ist ein flüssiger Körper. Seine anästhesierende Wirkung ist recht gut, doch auch hier sieht die Muskulatur, auf die die Substanz gebracht wird, verfärbt aus. Der Nerv nimmt dabei ein glasiges Aussehen an. Infolgedessen ist die Substanz für praktische Zwecke unbrauchbar.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5	Linker Ischiadicus	24,5
Eingiessen 15		13,0		9,0
Eingiessen 25				

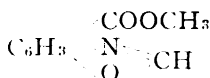
VI zeigt eine Nebenringschliessung durch Einführen einer Methenylgruppe.

Bei VII und VIII verbindet die Methenylgruppe 2 Orthoform-Moleküle.

Anästhetisch wirksam ist unter diesen nur VIII, doch ist auch dieses infolge seiner starken Aetzwirkung nicht brauchbar.

VI. Methenyl-p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester und Ameisensäure.)

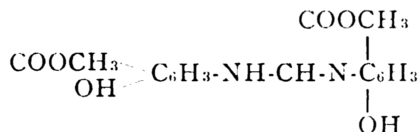


Der Körper ist mässig wirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	29
Einstäuben 30		19
Einstäuben 60		19
Einstäuben 90		17

VII. o-o-Dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)



Der Körper ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	26,5
Einstauben 30		24
Einstauben 60		26
Einstauben 90		27
Einstäuben 120		27

VIII. Salzsaures o-o-dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäure-methylester.

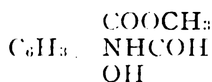
(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)

Das Mittel erwies sich als wirksam, weist jedoch starke Aetzwirkungen auf.

Zeit in Min.	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	16
Einstäuben 10		14
Einstauben 20		10,5

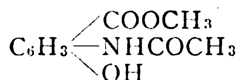
In den Präparaten IX und X tritt in der Formel des Orthoform-neu in die Amidgruppe ein Formyl- resp. Acetylrest ein. Beide Präparate sind nicht wirksam.

IX. p-Oxy-formyl-m-amidobenzoësäuremethylester.



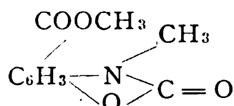
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben 30		18,5
Einstäuben 50		18,5
Einstäuben 70		20,5

X. p-Oxy-m-acetylamidobenzoësäuremethylester.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Plexus brachialis	22,5
Einstäuben 30		21,0
Einstäuben 60		19,0

XI. Carbonyl-p-Oxy-m-methylamidobenzoësäuremethylester.

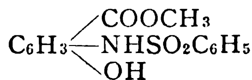


In den meisten Versuchen war die anästhesierende Kraft nur gering. Am wirksamsten war sie noch in folgendem Versuche.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	30
Aufstreuen 25		26		27
Aufstreuen 50		18		16
Aufstreuen 65		20		16

Für praktische Zwecke ist das Präparat unbrauchbar.

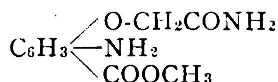
XII. p-Oxy-m-benzolsulfamidobenzoësäuremethylester.



Unwirksames Präparat.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Rechter Ischiadicus	20,5
Einstäuben 30		23,4
Einstäuben 60		20,5

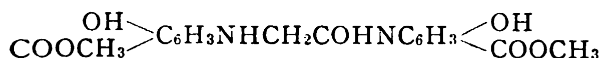
XIII. o-Amido-phenoxylessigsäureamid-p-carbonsäuremethylesther.



Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben 15		23,5
Einstäuben 3o		23,5

XIV. o-Oxy-p-carbonsäuremethylesteranilido-essigsäureanilid-o-oxy-m-carbonsäuremethylester.



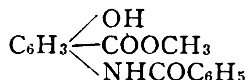
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben 3o		27
Einstäuben 6o		27

Das Präparat ist demnach unwirksam.

b) DERIVATE DER AMIDO-O-OXYBENZOESÄURE.

Die jetzt folgenden Präparate XV—XVII sind amidierte Salicylsäurederivate, deren Amidgruppe ein Säureradical enthalt. Sämtliche Präparate sind unwirksam.

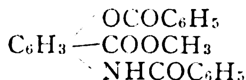
XV. n-Benzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.



Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Rechter Ischiadicus	3o	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben 2o		22,5		29,5
Einstäuben 4o		21,5		25,5
Einstäuben 7o		26		26

XVI. Dibenzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.

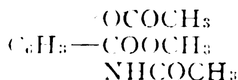


$$C_6H_3 \begin{cases} OCOC_6H_5 \\ COOCH_3 \\ NHCOC_6H_5 \end{cases}$$

Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	28,5
Einstäuben		
25		30,0
Einstäuben		
45		27,0
Einstäuben		
70		29

XVII. Diacetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.



$$C_6H_3 \begin{cases} OCOCH_3 \\ COOCH_3 \\ NHCOCH_3 \end{cases}$$

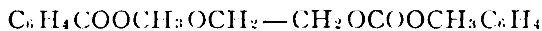
Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben		
15		18
Einstäuben		
50		23

c) DERIVATE DER O-UND P-OXYBENZOËSÄURE.

Die folgenden Präparate XVIII und XIX schliessen sich der Constitution der Salicylsäure an, XX und XXI sind Derivate der p-oxy-benzoësäure, XXII und XXIII sind Jodderivate der Salicylsäure, Präparat XXIV ist ein Gaultheriaöl.

XVIII. Aethylen-disalicylsäuredimethylester.



$$C_6H_4COOCH_3OCH_2—CH_2OCOOCH_3C_6H_4$$

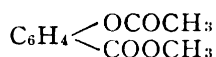
Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einstäuben		
30		26,5
Einstäuben		
45		26,5
Einstäuben		
65		27

Es folgen 2 acetylierte Oxybenzoësäureester. Beide Präparate sind gut wirksam, doch bei beiden findet sich eine beträchtliche Reizwirkung.

XIX. Acetylsalicylsäuremethylester.

Also der Ester des unter dem Namen Aspirin jezt vielfach in der inneren Therapie verwendeten Körpers.



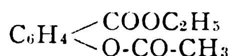
Zeit (in Min.	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben				
10		10		10

Zeit (in Min.,	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Einstäuben		
10		8

Substanz, ins Auge eines Kaninchens eingebracht, erzeugt diffuse Trübung der Cornea nebst starker Conjunctivitis.

XX und XXI sind Derivate der p-oxybenzoësäure.

XX. Acetyl-p-oxybenzoësäureäthylester.

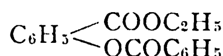


Zeit (in Min.,	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	22	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben				
15		16		16
Einstäuben				
25		9		9

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0		33
Einstäuben		
30		25
Einstäuben		
45		18

Die anästhesierende Wirkung ist nicht sehr constant, ausserdem reizt die Substanz.

XXI. Benzoyl-p-oxy-benzoësäureäthylester.

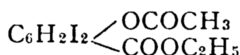


Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21	L. Plexus brachialis	25
Einstäuben 15		17		21
Einstäuben 25		20		20

Das Mittel ist also unwirksam; ausserdem tritt auch bei diesem Präparat eine starke Reizwirkung auf.

Es folgen 2 Jodderivate der Salicylsäure. Beide sind unwirksam, ausserdem besitzt XXIII eine ausgesprochene Reizwirkung.

XXII. Acetyldijodsalicylsäureäthylester.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben 30		34		26
Einstäuben 45		30		26

Substanz völlig unwirksam. Die Musculatur, auf welche die Substanz gebracht wird, färbt sich schwarz und nimmt einen stark verätzten Character an.

XXIII. Dijodsalicylsäuremethylesterjodid.

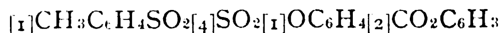
(Constitution nicht sicher).

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21,0
Einstäuben 30		22,0
Einstäuben 60		21,0

Substanz völlig unwirksam.

XXIV.

Zu den Salicylderivaten gehört noch Präparat XXIV, das *Paratoluolsulfurylgaulteriaöl* von der Formel :



$$[1]CH_3C_6H_4SO_2[4]SO_2[1]OC_6H_4[2]CO_2C_6H_3$$

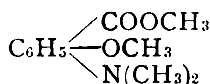
Es ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
10		25		20
Einstäuben				
25		27		23

d) Derivate der Anissäure.

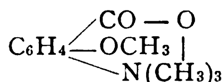
XXV und XXVI sind Derivate des Methylaethers der p-oxybenzoësäure: der Anissäure. XXV ist gut wirksam, reizt jedoch stark; XXVI ist unwirksam.

XXV. Dimethylaminoanissäuremethylester.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31
Eingiessen		
30		11
		(N. sieht glasig aus).
0	Rechter Ischiadicus	25
Eingiessen		
15		11
		(Nerv und Muskulatur sehen geätzt aus).

XXVI. Trimethylaminoanissäurebetaïn.

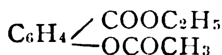


Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	28
Aufstreuen				
40		31		32
Aufstreuen				
60		28,5		31

e) Derivate der m-oxybenzoësäure.

XXVII. Acetyl-m-oxybenzoësäureäthylester.



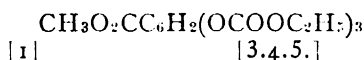
Das Präparat ist ganz gut wirksam, jedoch tritt sofort nach dem Auftragen der Substanz eine starke Verätzung der Musculatur auf.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben 10		16		13
Einstäuben 20		14		10

f) DERIVATE DER TRIOXYBENZOËSÄURE.

Die Präparate XXVIII—XXX sind Derivate der Gallussäure. Sie sind sämtlich unwirksam.

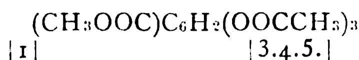
XXVIII. Trikohlensäureäthylester: Gallussäuremethylester.



$$CH_3O_2CC_6H_2(OCOOC_2H_5)_3$$
$$[1] \qquad [3.4.5.]$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	34
Einstäuben 15		27		33
Einstäuben 35		27		27

XXIX. Triacetylgallussäuremethylester.



$$(CH_3OOC)C_6H_2(OOCCH_3)_3$$
$$[1] \qquad [3.4.5.]$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	25	L. Plexus brachialis	26
Einstäuben 15		19		21
Einstäuben 30		19		21

XXX. Gallamid.



$$C_6H_2(CONH_2)(OH)_3$$
$$[1] \qquad [3.4.5.]$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben 10		28		24,5
Einstäuben 20		31		27

B. — Amidobenzoësäure-Derivate.

XXXI und XXXII sind Derivate der Amidobenzoësäure.

XXXI ist gut wirksam und reizt ausserdem nicht; es wurde daher als brauchbar befunden und unter dem Namen « Anästhesin » in die Praxis eingeführt.

XXXII ist meist gut wirksam, steht jedoch hinter XXXI zurück; auch ist die Reizwirkung nicht mit Sicherheit auszuschliessen.

XXXI. Amidobenzoësäureäthylester *(Anästhesin)*.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	21,5	Rechter Ischiadicus	26
Einstäuben				
15		11		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben		
15		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	19,5	L. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben				
60		10,0		10,5

Substanz, die ins Auge gebracht wird, lässt das Auge völlig reizlos.

XXXII. Amidophthalsäurediäthylester.



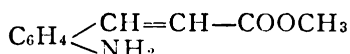
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	24	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben				
15		14.		12
Einstäuben				
25		14		12

Bei der Prüfung auf Reizwirkung verursachte die Substanz eine starke Conjunctivitis, liess den Bulbus jedoch intact.

C. — Zimmtsäure-Derivate.

Die Präparate XXXIII und XXXIV besitzen zwar eine ausreichende anästhesierende Kraft, jedoch tritt bei beiden die Wirkung auf den Nerv oft nur sehr langsam auf, und so sind die Präparate für die Praxis nicht brauchbar.

XXXIII. Meta-Amidozimmtsäuremethylester.



$C_6H_4<^{CH=CH-COOCH_3}_{NH_2}$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Ischiadicus	24,5
Einstäuben 30		22
Einstäuben 60		23,5
Einstäuben 90		24,5 aufgiessen von Wasser
105		15

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Ischiadicus	26,0
Einstäuben 35		19,5
Einstäuben 60		15
Einstäuben 105		10

XXXIV. Cinamenylacrylsäuremethylester.



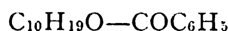
$C_6H_5CH=CH-CH=CH-COOCH_3$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	23,5	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben 25		18,0		18,5
Einstäuben 55		19,0		21,0
Einstäuben 80		10,0		12,0

D. — Anderweitige benzoylierte Verbindungen.

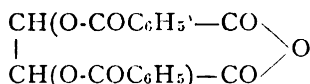
XXXV stammt aus der Gruppe der Terpene und stellt eine Benzoylierung der als Anästheticum bekannten Menthols dar; XXXVI ist ein benzoyliertes Derivat der Weinsäure. Beide Präparate sind unwirksam.

XXXV. Benzoyl-Menthol.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	28	R. Plexus brachialis	29
Einstäuben				
15		26		30
Einstäuben				
40		25,5		25,5

XXXVI. Dibenzoylweinsäureanhydrid.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
20		25		30
Einstäuben				
40		27		31

Präparat XXXVII ist ein benzoylierter Harnstoff.

XXXVII. Benzoylharnstoff.

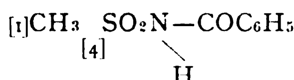


Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	32	Linker Ischiadicus	32
Einstäuben				
7		32		26
Einstäuben				
22		31		28

Das Präparat ist demnach unwirksam.

Das folgende Präparat ist ein benzoyliertes Toluolderivat.

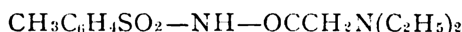
XXXVIII. Benzoylparatoluolsulfamid.



Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	30
Einstäuben				
10		25		24
Einstäuben				
20		36		28

Im Anschlusse hieran sei das Prüfungsergebnis eines anderen (nicht benzoylierten) Toluolderivates mitgeteilt.

XXXIX. Diäthylglycocolliparatoluolsulfamid.



$$CH_3C_6H_4SO_2-NH-OCCH_2N(C_2H_5)_2$$

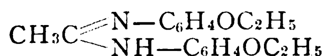
Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben				
10		28		28
Einstäuben				
20		28		27,5

Die Präparate sind also unwirksam.

G. — Amidine.

Es schliessen sich die Präparate XL—XLIV an; es sind dies Amidine.

Nachdem FILEHNE zu Anfang der 90er Jahre im hiesigen Institut in nicht veröffentlichten Versuchen die lokalanästhesierende Kraft einiger Amidine festgestellt hatte, prüfte HEINZ zuerst aus dieser Reihe das Aethenylamidin und Benzamidin, die jedoch keine anästhesierende Wirkung zeigten. Er fand dann unter den Körpern dieser Reihe einen wirksamen, das salzsaure p. Diäthoxyäthenyldiphenylamidin, das von TÄUBER dargestellte Holocain von der Constitution:



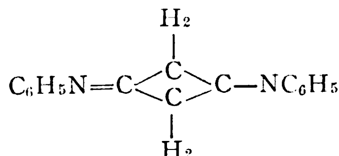
$$CH_3C \begin{matrix} \nearrow N-C_6H_4OC_2H_5 \\ \searrow NH-C_6H_4OC_2H_5 \end{matrix}$$

Die Prüfungsresultate von 5 weiteren Amidinpräparaten, unter denen sich 1 Holocainderivat befindet, sind in folgendem zusammengestellt.

XLI, XLIII und XLIV wirken in Lösungen weit besser als in Substanz, XLII ist auch als Substanz gut wirksam.

XL. Salzsaures Amidin

wahrscheinlich von der Formel



Das Präparat ist in Wasser unlöslich, daher konnte es nur in Substanz geprüft werden.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben				
10		22		19
Einstäuben				
20		9		9

Gleichzeitig wird Substanz ins l. Auge gebracht; letzteres wird zugenäht. 25 Minuten nach dem letzten Einstäuben brechen plötzlich Krämpfe aus, die den Typus der bei Holocain beobachteten tragen.

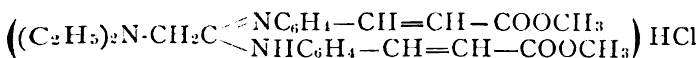
Die Pupillen sind dabei stark erweitert. 90 Minuten nach Ausbruch der Krämpfe erfolgt Exitus.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	17
Einstäuben				
8		9		23
Einstäuben				
15				9

Substanz wird in den Conjunctivalsack gebracht; dieser wird zugenäht. Am nächsten Tage findet sich starke Eiterung aus dem Conjunctivalsack und eine mittelestarke Trübung der ganzen Cornea vor:

Das Präparat ist also wirksam, ist jedoch infolge seiner starken Gift- und Reizwirkung nicht gebrauchsfähig.

XLI. Salzsaures Amidin aus Diäthylglycocoll- metamido- zimmtsäure-methylester.



$$\left((C_2H_5)_2N\cdot CH_2C \begin{matrix} \nearrow NC_6H_4-CH=CH-COOCH_3 \\ \searrow NHC_6H_4-CH=CH-COOCH_3 \end{matrix}\right) HCl$$

Das Präparat ist zwar sehr gut wirksam, sogar schon in schwächeren Lösungen, ist aber infolge seiner starken Giftigkeit nicht brauchbar.

1 °/o Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	22,6
Einpinseln		
1		17,0
Einpinseln		
10		13,0
Einpinseln		
10		7

5 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einpinseln		
1		22
Einpinseln		
2		

Sensible Reizung bei 9 nicht mehr erzielbar; motorische erfolgt bei 15—17.

10 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25,5
Einpinseln und Eingissen		
5		23,5
Einpinseln und Eingissen		
8		

Sensible Reizung bis 8 nicht erzielbar, motorische erfolgt bei 12.

XLII. Salzsaures Benzamidin.



$$\left(C_6H_5C\begin{smallmatrix}NH\\NH_2\end{smallmatrix}\right)HCl$$

Das Präparat ist im Verhältnis zu seiner Giftigkeit zu schlecht anästhesierend wirksam, da erst bei 20 % Lösungen die Wirkung ausreichend ist.

A) *in Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben				
15		9 (Kein Schmerz)		9 (Kein Schmerz)
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Aufschütteln				
10		21		29
Aufschütteln				
22		9 (Kein Schreien)		9

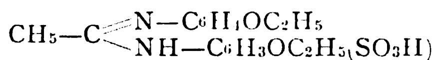
B) *Lösung. 20 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28
Einstäuben		
15		18
Einstäuben		
40		9

Bei 2, 3, 4 und 10 °/₀ Lösungen ist die anästhesierend Wirkung bedeutend herabgesetzt.

Die folgenden Holocainpräparate sind in Substanz unwirksam. Die Lösungen wären brauchbar, da sie relativ gut anästhesieren und wenig giftig sind, wenn nicht der Nachteil vorhanden wäre, dass die Präparate nur mit freiem Alkali in Lösung zu halten sind.

XLIII. Holocainsulfosäure.



A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	27,5
Einstäuben 30		27
Einstäuben 50		27
Einstäuben 65		27
Einstäuben 120		28

B) *als Lösung. 1 °/₀.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Einstäuben 15		14
Einstäuben 75		15
Einstäuben 135		17

XLIV. Natriumsalz der Holocainsulfosäure.

A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben 20		21

B) *als Lösung.* 2 %.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Eingissen		
2		21,5
Eingissen		
4		26,0
Eingissen		
15		10,0

Anhangsweise seien hier einige neuerdings im hiesigen Institute angestellte Versuche über die Giftigkeit des salzsauren Holocains erwähnt. Der erste Untersucher dieser Substanz, HEINZ, hatte vor der subcutanen Anwendung der grossen Giftigkeit wegen gewarnt. Wie aus der Litteratur ersichtlich, wird es aber besonders von amerikanischen Augenärzten häufig zu subconjunctivalen Injectionen verwendet, ohne dass bei dieser Anwendungsweise Vergiftungen berichtet werden.

Das Resultat der an Hunden und Kaninchen angestellten Versuche war: Die *toxische* Dosis für Kaninchen liegt zwar — wie auch HEINZ seiner Zeit am angegebenen Orte fand — zwischen 0,01 und 0,02; die *tödliche* Dosis liegt dagegen unverhältnismässig höher. So überstand z. B. ein Kaninchen von 1600 gr. eine Vergiftung mit 0,1 gr. und erlag erst einer Dosis von 0,2 gr. Ein Hund von 12 kgr. zeigte auf eine Dosis von 0,05 gr. subcutan keinerlei Vergiftungserscheinungen; erst bei 0,1—0,15 gr. brachen starke Krämpfe aus, von denen aber sich das Tier nach Verlauf von 1 Stunde erholte. Ein anderer Hund von 8 kgr. Gewicht bekam auf 0,18 gr. sehr heftige Krämpte, die mehrere Stunden anhielten; dann war das Tier vollkommen normal.

Diese an Hunden gewonnenen Resultate, bei denen — wie gesagt — Dosen von 0,18 gr. noch nicht zum Tode führten, erscheinen bemerkenswert in Hinsicht auf die geringe Menge (0,01 gr.), die bei Operationen am Auge benötigt wird.

Schlussbemerkungen.

Ueberblicken wir die Reihe der untersuchten Substanzen, so sehen wir, dass nur eine ganz geringe Anzahl für praktische Zwecke geeignet ist. Ein grosser Teil unter ihnen entfaltet zwar eine hinreichende anästhesierende Wirkung, doch sind sie aus einem andern Grunde nicht brauchbar. Wie oben gesagt, war der grösste Nachteil, der sich bei der Anwendung des sonst so brauchbaren Orthoforms herausstellte, der, dass diese Substanz eine erhebliche Reizwirkung hatte. Bei den erwähnten gut

anästhesierenden Substanzen war diese Reizwirkung mit Ausnahme von einigen wenigen durchwegs vorhanden oder wenigstens nicht mit Sicherheit auszuschliessen, so dass sie für die Praxis nicht verwendbar erschienen.

Versuchen wir für diese gemeinsame (unerwünschte) Eigenschaft eine Erklärung zu finden, so sehen wir, dass alle Körper, die reizend wirken, in ihrer Formel eine Hydroxylgruppe am Benzolkern entweder frei oder substituiert (z. B. Aspirinester) enthalten, und dass alle nicht reizenden Körper diese Gruppe nicht enthalten. Sonach scheint die Hydroxylgruppe die Reizwirkung zu bedingen.

Dieser Gedanke erscheint um so plausibler als auch für andere toxische Wirkungen die Körper der Benzolreihe durch Einführung eines Hydroxyls reactionsfähiger und damit wirksamer werden.

Eine weitere Stütze hat diese Anschauung in dem gleichen Character, den die Reizung (Aetzung) in allen Fällen hatte : Ueberall näherte sich die Gewebsveränderung dem Typus der durch Säureeinwirkung bedingten. Und eine derartige Wirkung ist selbst bei schwer löslichen Präparaten leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass eine Aufschüttelung des scheinbar unlöslichen Orthoforms mit Wasser nach kurzem Stehen sauer reagiert.

Sodann möchte ich noch auf einen weiteren Gesichtspunkt hinweisen, der sich bei näherer Betrachtung der Versuchsresultate ergab.

Es ist dies die in unseren Beobachtungen gefundene Thatsache, dass ein Körper, der eine Combination von mehreren für sich allein gut anästhetisch wirksamen Substanzen darstellt, nicht etwa eine erhöhte anästhesierende Kraft besitzt. Im Gegenteil war diese noch vermindert oder sogar erloschen.

Wir sehen dies zum Beispiel beim m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylesther und Methenyl- bis- m- amido- p- Oxybenzoësäuremethylester. Während ersterer ein gut wirksamer Körper ist, ist das Methenyl- bis-Orthoform-neu, trotzdem es doch seiner Zusammensetzung nach Anspruch auf erhöhte Wirkungskraft haben könnte, ein absolut unwirksames Präparat.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Benzoyl-Menthol ! Das Menthol ist als wisksam bekannt. Benzoyliert man es nun, so wäre nach den eingangs erwähnten Erwägungen vielleicht zu erwarten gewesen, dass es besser wirksam sein würde als die Ausgangssubstanz. Doch war dies nicht der Fall, wie die oben erwähnten Protocolle zeigen.

Betrachtet man die hier behandelten Substanzen hinsichtlich ihrer Allgemeinwirkung, so findet man, dass diese recht wenig in Betracht

kommt, da die meisten untersuchten Körper unlöslich und schlecht resorbierbar sind. Erst bei den löslichen Substanzen kann demnach die Frage der Allgemeinwirkung in den Vordergrund treten. Es haben nun die klinischen Untersuchungen ergeben, dass auch lösliche hierher gehörige Verbindungen, wie z. B. das von einigen Klinikern verwendete salzsaure Salz des m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylesters (Orthoform-neu) so gut wie ungiftig sind. Anders verhalten sich dagegen die Amidine, die meist gut löslich und sehr giftig sind (Krämpfe, hämorrhagische Nephritis). Die Giftigkeit dieser Körper ist so gross, dass sogar einige ihrer *unlöslichen* Verbindungen (wie z. B. Präparat XL) zu Vergiftungen führten, nachdem eine kleine Menge davon in eine frische Wunde eingebracht war. Es hatte also die geringe gelöste und resorbierte Menge genügt, um Krämpfe auszulösen.

Travail du laboratoire des travaux bactériologiques et chimiques de la clinique chirurgicale de l'Hôpital « La Charité ».
Professeur : P. Tillaux.

Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques

PAR

M. JOSEPH NOÉ,
Chef adjoint de Laboratoire à la Faculté de médecine de Paris.

La vie des mammifères hibernants est caractérisée par un périodisme saisonnier dont nous avons étudié un certain nombre de manifestations importantes dans le cours de ces deux dernières années. On en trouvera le résumé succinct dans une série de communications que nous avons présentées depuis le 23 novembre 1901 à la *Société de Biologie* et dont notre thèse de doctorat en médecine(1) ne constitue que le développement.

Ces recherches qui ont eu pour point de départ un insectivore hibernant, le ***hérisson***, que nous avons assez facilement à notre disposition, nous ont naturellement amené à envisager la valeur et les variations de sa résistance aux substances toxiques.

Dans le cas particulier de cet animal, cette question est évidemment du plus haut intérêt, car on connait l'état réfractaire qu'il possède à l'égard de certains poisons et dont l'étude a attiré, dans ces derniers temps, l'attention d'un certain nombre de physiologistes.

Cet état réfractaire a été bien reconnu surtout pour les venins et les toxalbumines et pour la cantharidine. Il a été en particulier démontré par

(1) J. Noé : *Recherches sur la vie oscillante; essai de biodynamique*. Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 15 juillet 1903; librairie Alcan.

PHISALIX et BERTRAND (1) pour le venin de vipère, par PHISALIX pour celui du crapaud, par Mme PHISALIX (2) pour celui de la salamandre, par CAMUS et GLEY (3) pour le sérum d'anguille, par CALMETTE et DELÉARDE (4) pour l'abrine, par PHISALIX (5) pour l'infection tuberculeuse.

CAMUS et GLEY (6) ont même constaté que cette résistance de l'organisme se manifestait dans ses cellules, considérées isolément. En effet, tandis que le sérum d'anguille exerce une action globulicide intense sur le lapin, les hématies du hérisson possèdent une extrême résistance.

On a donné de cette si curieuse immunité relative des explications diverses. On a d'abord pensé qu'elle était en relation étroite avec la nourriture spéciale de l'animal et qu'elle pouvait résulter de l'accoutumance graduelle, déterminée par l'ingestion habituelle de proies venimeuses. Telle est l'hypothèse soutenue en particulier par HARNACK (7); mais elle a été refutée par LEWIN (8), car nombre de mammifères et d'oiseaux peuvent manger impunément des ophidiens sans pour cela contracter aucune immunité à l'égard de leur venin, introduit par la voie stomacale.

Récemment encore, METCHNIKOFF (9) soutenait une opinion de même ordre. « L'immunité naturelle du hérisson, dit-il, serait plutôt naturellement acquise que véritablement naturelle. Le hérisson, faisant la chasse à toutes sortes d'animaux de petite taille, trouverait souvent l'occasion d'être mordu par des vipères et acquerrait ainsi son immunité contre le venin. Dans ces conditions, on conçoit facilement que le sang de cet insectivore soit en état de développer une propriété antitoxique spécifique. »

---

(1) PHISALIX et BERTRAND : Société de Biologie, 27 juillet 1895, et Bulletin du Muséum d'histoire naturelle de Paris, 1895.

(2) Mme PHISALIX : *Recherches embryologiques, histologiques et physiologiques sur les glandes à venin de la salamandre terrestre*. Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 20 juin 1900.

(3) CAMUS et GLEY : *Toxicité du sérum d'anguille*. Société de Biologie, 29 janvier 1898.

(4) CALMETTE et DELÉARDE : *Toxines non microbiennes*. Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1896.

(5) PHISALIX : *Résistance du hérisson à la tuberculose humaine*. Société de Biologie, 28 juillet 1900.

(6) CAMUS et GLEY : *De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. Immunisation contre cette action*. Académie des sciences de Paris, 31 janvier 1898.

(7) HARNACK : Pharmaceutische Zeitung, 21 déc. 1892 ; Naturwissenschaftliche Wochenschrift, 1893, no 26 ; Deutsche medicinische Wochenschrift, 24 novembre 1898.

(8) LEWIN : *Immunité du hérisson à l'égard du venin de vipère*. Deutsche medicinische Wochenschrift, 6 octobre 1898, no 40, p. 629.

(9) METCHNIKOFF : *Immunité dans les maladies infectieuses*. Chapitre XI, page 355. — Paris, Masson, 1901.

La même objection de LEWIN persiste, et d'autre part nous ferons remarquer que le fait, signalé par CAMUS et GLEY, de l'immunité du hérisson vis-à-vis du sérum d'anguille prouve que l'introduction de venin n'est pas nécessairement l'origine de la propriété antitoxique.

Il faut donc chercher ailleurs que dans les blessures ou l'absorption de nourriture venimeuse la source de l'immunité naturelle.

Les travaux de PHISALIX et BERTRAND(1) nous ont singulièrement éclairé à cet égard, le jour où, découvrant la présence du venin de sang, ils ont pu faire intervenir la notion de sécrétion interne de glandes venimeuses et démontrer dans le sang l'existence d'une substance immunisante.

Ne tenant pas compte de la notion de toxicité de sang, révélée par ces auteurs, LEWIN a conclu de ses expériences que le hérisson, aussi bien à l'état normal qu'après traitement par le venin de vipère, ne possèderait dans son sang aucune matière capable de protéger les autres animaux contre les funestes effets de ce poison, et par suite, que son immunité proviendrait non pas d'une propriété antitoxique des humeurs, mais bien de l'état réfractaire des tissus.

A supposer que l'interprétation de LEWIN soit vraie, la preuve qu'il en a donnée est entachée d'erreur.

De leurs expériences sur l'abrine, CALMETTE et DELÉARDE(2) concluent également : « que l'état d'immunité naturelle à l'égard des toxines n'implique nullement l'existence, dans le sang des animaux réfractaires, de substances antitoxiques spécifiques, et que ces substances, lorsqu'elles existent, ne sont jamais assez actives pour expliquer l'immunité relativement solide dont jouissent ces animaux », enfin : « 1° que la fonction antitoxique est indépendante de l'immunité, puisque celle-ci peut exister alors que la fonction antitoxique ne se manifeste pas; 2° que les deux sortes d'immunité, naturelle et acquise, sont la résultante d'une propriété spéciale des cellules ».

Ces résultats sont plutôt d'ordre négatif. Mais les intéressants travaux de CAMUS et GLEY(3) ont fourni une contribution plus positive à l'éclaircissement de cette question, en montrant que la résistance des hématies du hérisson à l'égard du sérum d'anguille était spécifique et appartenait

---

(1) PHISALIX et BERTRAND : Loc. cit.

(2) CALMETTE et DELÉARDE : Loc. cit.

(3) CAMUS et GLEY : Académie des sciences de Paris, 31 janvier 1898, et Arch. int. de Pharmacodynamie, tome 5, 1898.

à un mode d'immunité parfaitement défini qu'ils ont appelé *cytologique* (immunité *histogène* de BEHRING).

Si nous possédons des données suffisantes au sujet de la résistance du hérisson aux toxalbumines, il n'en est pas de même en ce qui concerne les poisons chimiques mieux définis.

Néanmoins, elle a été bien reconnue par LEWIN (1) pour la *cantharidine*, et on a reproduit pour l'expliquer les mêmes opinions que pour le venin de vipère. La tolérance a été également revendiquée au commencement du siècle dernier par OKEN pour l'opium, l'acide prussique, l'arsenic et le sublimé, et récemment encore par HARNACK(2) pour les combinaisons cyanogénées. Mais ces diverses substances ont été reconnues toxiques à doses suffisantes. Il faut dire cependant que la dose toxique minima n'a pas été recherchée, et c'est cette détermination que nous avons faite et qui donne un certain intérêt à notre travail.

Les documents de cet ordre manquent non-seulement pour le hérisson mais encore pour les autres mammifères hibernants. Il nous a été jusqu'à présent impossible de remplir ce desideratum, et nos recherches ont dû se borner au hérisson.

Nous nous sommes donc demandé si cet insectivore présente l'état réfractaire envers les poisons bien définis comme envers les venins et les toxalbumines. On sait en effet que les recherches modernes tendent à établir une distinction entre ces deux catégories des substances, au point de vue de leur réaction avec l'organisme. La théorie des « chaines latérales » d'EHRLICH aboutit à cette conclusion que les poisons stables, tels que les alcaloïdes, différeraient des toxines en ce que leur rapport avec les parenchymes, loin de consister dans de vraies combinaisons chimiques, se rapproche plutôt des phénomènes de dissolution (starre lösung, solution solide). Ces poisons seraient dépourvus d'affinité vis-à-vis des tissus et, par suite, impropres à la formation d'antitoxines.

Nos recherches n'ont pas eu pour but le contrôle de ces hypothèses. Elles ont été plus modestes et se sont bornées à établir la comparaison entre la résistance d'un animal refractaire aux venins et toxines, et celle d'autres espèces sensibles à leur influence. Nous avons pour cela déterminé la dose toxique minima d'un certain nombre de substances, et bien que nous soyons encore loin d'avoir rempli notre programme, nous avons pensé qu'il était bon de réunir les résultats que nous avons acquis jusqu'ici.

(1) LEWIN : Deutsche medic. Wochens., 16 juin 1898, nº 24, p. 273.

(2) HARNACK : Loc. cit.

Nos recherches sur la vie oscillante nous ayant montré les variations régulières qui surviennent, corrélativement aux changements de saison, dans les processus nutritifs et dans la résistance à la nutrition, nous nous sommes aussi proposé de comparer à divers mois de l'année la résistance aux toxiques, et nous avons pu acquérir quelques notions précises et importantes sur la variabilité de l'organisme à ce point de vue.

Nous avons eu soin également de suivre la marche de certains effets physiologiques, de façon à pouvoir apprécier, dans une certaine mesure, les variations de la sensibilité fonctionnelle.

L'ensemble de nos recherches nous a permis de mettre en relief l'importance de la notion de spécificité, et la discordance qui existe souvent entre l'action toxique et les effets physiologiques. L'animal le plus résistant est parfois le plus sensible à ces effets, de sorte qu'on ne doit pas conclure de la dose toxique à la dose physiologique. Ces deux données nous paraissent distinctes et répondent à un déterminisme différent, ce qui ne veut pas dire qu'elles ne puissent avoir entre elles certaines relations.

Nos injections étaient faites sous la peau des flancs, et nous devons dire, contrairement à ce que l'on pourrait croire, qu'elles sont plus commodes chez le hérisson que chez tout autre animal. Elles se trouvent, en effet, facilitées chez lui par le réflexe de l'enroulement qui permet de se passer de tout aide pour la contention.

De la main gauche nous favorisions ce reflexe en introduisant sous l'abdomen une baguette de bois, avec laquelle nous le maintenions en place, et de l'autre nous injections profondément la solution au moyen d'une aiguille suffisamment longue.

La solution était exactement titrée, de façon à concentrer la dose toxique dans un volume ne dépassant celui de la seringue dont nous nous servions, soit 10 c.c. Les quantités injectées ont toujours été rapportées au kilogramme d'animal.

Chloralisation.

Camus et Gley (1) ont constaté que le hérisson, à l'état de veille, c'est-à-dire pendant les saisons tempérée et chaude, supporte très bien le chloroforme. Au contraire, durant la période d'hibernation, alors que la respiration est très ralentie, il suffit d'une minime quantité de cet agent pour arrêter les mouvements respiratoires, qu'on peut néanmoins ramener, en soumettant l'animal à l'action de la chaleur. Ces expérimentateurs

(1) Camus et Gley : Bull. du Muséum d'hist. nat. de Paris, 27 déc. 1898.

pensent que pendant l'état d'hibernation, le système nerveux étant fort peu excitable, une faible dose de chloroforme détermine rapidement la perte de cette excitabilité.

RAPHAËL DUBOIS(1) avait également signalé, chez la marmotte engourdie, l'arrêt de la respiration simultané avec la production de l'anesthésie, sous l'influence du chloroforme.

Nous avons entrepris aussi l'étude du chloroforme, non plus en inhalations, mais en injections. Nos essais étant encore trop insuffisants pour que nous ayons une opinion nette, nous nous contenterons de rapporter les résultats que nous avons obtenus à propos des actions hypnotique et toxique de l'*hydrate de chloral,* et qui ont déjà fait l'objet d'une première communication (2) à la *Société de Biologie.*

La solution employée était titrée à 1 gramme pour 25 c.c. d'eau distillée.

Voici le tableau général de nos expériences :

EXPÉRIENCES	QUANTITÉ INJECTÉE par kilogramme	DATES	EFFET HYPNOTIQUE	EFFET TOXIQUE
I	0,078	7 novembre	Nul	Survie
II	0,095	8 août	Id.	Id.
III	0,100	25 septembre	Id.	Id.
IV	0,157	15 septembre	Id.	Id.
V	0,172	7 novembre	Hypnose	Id.
VI	0,215	25 septembre	Id.	Id.
VII	0,225	14 septembre	Id.	Id.
VIII	0,313	2 novembre	Id.	Id.
IX	0,414	8 septembre	Id.	Id.
X	0,474	7 novembre	Id.	Mort
XI	0,623	14 septembre	Id.	Survie, mais malade
XII	0,705	2 novembre	Id.	Mort
XIII	0,845	25 septembre	Id.	—
XIV	1,06	»	Id.	—

L'individu de l'expérience X pesait le 7 novembre (jour de l'injection) 926 grammes. L'injection fut faite à 4 h. 40' de l'après-midi, et l'animal qui était encore en état d'hypnose à 6 heures 45' fut trouvé à 8 heures parfaitement éveillé.

(1) RAPHAËL DUBOIS : *Mécanisme respiratoire de la marmotte pendant le sommeil hibernal et pendant le sommeil anesthésique.* Société de Biologie, 22 déc. 1898.

(2) JOSEPH NOÉ : *Chloralisation du hérisson.* Société de Biologie, 15 nov. 1902.

Le lendemain matin, il avait mangé sa viande et pendant les 5 à 6 jours qui suivirent il ne présenta aucun symptôme morbide apparent. A partir du 14, il ne mangea plus de viande. Le 16, il pesait 785 grammes et dans la nuit du 16 au 17, il succomba avec un poids de 777 grammes.

La mort fut-elle due aux effets lointains de la chloralisation? Je ne le pense pas, car l'autopsie ne me révéla rien de particulier, et de plus, l'individu de l'expérience XI, qui avait reçu une plus forte quantité de chloral, n'a pas non plus mangé sa viande les deux jours suivants, mais il n'avait presque pas changé de poids onze jours après l'injection. Cette dernière avait été pratiquée le 14 septembre, alors qu'il pesait 882 gr. Or, le 25, son poids était de 870.

Je suppose qu'il faut attribuer la mort, dans le cas de l'expérience X, à une cause accidentelle que je n'ai pu déterminer.

Ceci étant, nous admettrons que la dose toxique minima de l'hydrate de chloral chez le hérisson est comprise entre *0.623 gr.* et *0,705 gr.* Quant à la dose hypnotique minima, nous voyons qu'elle est comprise entre *0,157 gr.* et *0,172 gr.* Le rapport entre la dose efficace et la dose toxique est de 1 à 4 environ.

Désireux de comparer la résistance du hérisson, bien définie par ces chiffres, à celle d'autres mammifères, nous n'avons pu, malgré nos recherches bibliographiques, trouver d'indication précise à ce sujet. Les expérimentateurs qui se sont occupés du chloral se sont inquiétés plutôt de l'étude des phénomènes corrélatifs de l'hypnose que de la détermination de la dose toxique minima.

D'après CHARLES RICHET (1), la dose toxique de chloral, en injection intrapéritonéale chez le chien, est de 0,60 gr. Pour ce qui est de la dose hypnotique, on peut, d'après le même auteur, en administrer dans la cavité péritonéale 0,35 gr. par kilo (0,30 gr. pour les jeunes chiens, 0,40 gr. pour les vieux), et d'après ORÉ, 0,12 gr. par kilogr., en injection intraveineuse.

WALTON (2) a trouvé, comme dose léthale de l'hydrate de chloral, 1 gr. pour un lapin de 1500 gr. Mais il l'injectait dans l'intestin, ce qui est un mauvais moyen de détermination.

IMPENS (3) a étudié la toxicité chez le lapin à la suite d'ingestions. De 12 expériences il conclut que la dose efficace est de 0,356 gr. par kilo. Il est

(1) *Dictionnaire de physiologie* de RICHET. Art. de ATHANASIU et CARVALHO, sur le *chien* page 492.

(2) WALTON : Arch. f. exp. Path. und Pharm., tome 15, p. 145.

(3) IMPENS : *Le chlorétone*. Arch. intern. de Pharmacod., tome 8, 1901.

moins dangereux pour cet animal que pour la grenouille, car il faut atteindre 1,54 gr. par kilo pour amener une issue fatale. Le rapport entre la dose efficace et la dose léthale est donc de 1 à 4,32.

Chez la grenouille, la dose efficace est de 0,0003125 gr. par gramme de poids, la dose léthale de 0,0009375 gr. et leur rapport de 1 à 3.

Le choix de la voie stomacale pour la fixation et la toxicité d'une substance est mauvais en principe. L'injection hypodermique constitue une méthode meilleure, car elle permet de faire agir la substance non modifiée ou dédoublée par le milieu gastro-intestinal.

Néanmoins, nous voyons que le rapport entre la dose efficace et la dose toxique est sensiblement le même chez le hérisson que chez le lapin, et cependant les chiffres qui représentent ces doses sont, en valeur absolue, doubles de ceux que nous avons trouvés chez le hérisson.

De ces résultats et de ceux que nous avons obtenu nous-même en injection sous-cutanée chez le lapin, nous pouvons conclure que *le hérisson est plus sensible que le lapin à la chloralisation,* tant au point de vue de l'hypnose proprement dite que de la toxicité, et qu'il y a parallélisme entre les variations de leurs résistances spécifiques.

Voici maintenant le résumé de quelques recherches que nous avons faites chez le cobaye. L'injection était faite dans le péritoine, et avec la même solution qui nous servait pour le hérisson.

Expérience I.

10 novembre 1902. Poids : 595 gr.

Injection de *1,008 gr. par kilogr.*, à 5 h. 55' du soir. A 6 h. 20', l'animal est mort.

Expérience II.

13 novembre 1902. Poids : 588 gr.

Injection de *0,612 gr. par kilogr.*, à 4 h. 20' du soir. Trois minutes après, résolution complète. La respiration est profonde mais régulière. Le réflexe palpébral existe encore. Hypersécrétion lacrymale et salivaire.

4 h. 26'. La respiration est très lente. Température rectale : 37°.

4 h. 43'. Température rectale : 35°. Plus de mouvements respiratoires appréciables.

5 h. L'autopsie montre que le cœur a cessé de battre. Mort.

Expérience III.

18 novembre 1902. Poids : 469 gr.

Injection de *0,511 gr. par kilogr.*, à 4 h. 25'.

4 h. 30'. Hypnose.

4 h. 37'. Température rectale : 36°5.

4 h. 45'. T. R. : 34°5. Plus de réflexes pupillaire ni auditif. Les mouvements respiratoires sont arrêtés, mais le cœur bat encore.

5 h. 10'. T. R. : 30°5. Le cœur ne bat plus. Mort.

Expérience IV.

15 novembre 1902. Poids : 424 gr.

Injection de *0,424 gr. par kilogr.*, à 10 h. 44′ du matin.

10 h. 49′. Hypnose.

10 h. 55′. Mouvements respiratoires profonds mais réguliers. Légère hypersécrétion lacrymale.

11 heures. Température rectale : $36^{o}5$.

11 h. 25′. T. R. : $33^{o}5$. Réflexes pupillaire et auditif existent encore.

11 h 45′. T. R. : $31^{o}5$. Frissons. L'animal cherche à se retourner, lorsqu'on lui introduit le thermomètre dans l'anus.

Midi 20′. L'animal, remis sur le dos, marche en titubant. Hypersécrétion salivaire.

Expérience V.

13 novembre 1902. Poids : 574 gr.

Injection de *0,278 gr. par kilogr.*, à 5 h. 7′.

5 h. 12′. Résolution hypnotique.

5 h. 15′. Température rectale : $38^{o}5$. Respiration profonde, mais régulière et assez rapide.

5 h. 25′. T. R. : $37^{o}5$.

5 h. 50′. T. R. : $34^{o}5$. Pas d'hypersécrétion salivaire. Légère hypersécrétion lacrymale. Réflexe palpébral persiste, mais pas de réflexe auditif. L'introduction du thermomètre dans l'anus provoque du raidissement et quelques cris plaintifs.

6 h. 15′. T. R. : $34^{o}5$. Frissons. Réflexe auditif est réapparu.

6 h. 30′. L'animal peut se retourner sur le dos, mais il a encore des frissons.

16 nov. Poids : 490 gr. L'animal est très bien portant.

17 nov. Poids : 480 gr.

18 nov. Poids : 499 gr.

Nous voyons donc que la dose toxique minima, chez le cobaye, est comprise entre *0,424 gr.* et *0,511 gr.*, c'est-à-dire inférieure à celle du hérisson.

L'ordre de sensibilité croissante est donc le suivant : lapin, hérisson, cobaye.

L'hypnose apparait à peu près dans le même temps pour le cobaye que pour le hérisson. La température peut s'abaisser jusqu'à $31^{o}5$ sans que la mort s'ensuive. Les doses faibles ne déterminent que de l'hypersécrétion salivaire. Enfin, la respiration s'arrête avant le cœur. Quant aux autres particularités, concernant les réflexes tactile et auditif, ainsi que l'hypothermie, elles nous ont paru sensiblement analogues à celles que présente le hérisson.

De ces recherches il résulte que les modifications physiologiques, provoquées par la chloralisation, sont sensiblement constantes chez diverses espèces animales.

A propos du hérisson, nous devons aussi faire remarquer que nous n'avons pas retrouvé pour le chloral le phénomène que nous avons signalé pour la morphine(1), à savoir l'augmentation considérable de résistance dès la fin de l'été.

L'étude de l'hypnose donne également lieu à des considérations intéressantes. Quand on injecte une dose de chloral suffisante pour la déterminer, on voit presque aussitôt (trois minutes environ) l'animal posé sur le dos se dérouler et s'étendre. Les doses massives et toxiques abolissent presque en même temps les réflexes auditif et tactile, qui provoquent l'enroulement. Dans ce cas, l'animal ne se réveille pas et succombe. Mais en employant les doses hypnotiques inférieures, il est possible de dissocier dans une certaine mesure la disparition des deux réflexes et de noter le moment de leur réapparition.

Nous avons pu ainsi voir le réflexe tactile disparaître avant l'auditif. Lorsque le premier est définitivement aboli, le second persiste encore longtemps pour les doses de 0,172 gr. à 0,225 gr. Il m'a semblé aussi qu'il était le premier à réapparaître.

Pendant le sommeil hivernal, au contraire, on constate un phénomène inverse de celui qui se passe pendant la chloralisation, à savoir l'abolition du réflexe auditif, coïncidant avec la persistance du réflexe tactile.

Néanmoins, le réflexe auditif est fort diminué pendant la chloralisation. Il ne se traduit que par une simple secousse de la tête et ne se produit que pour des excitations auditives suffisamment espacées. Le centre sensoriel de l'audition cesse d'être excitable, un certain temps après avoir été excité : il a donc une phrase réfractaire, ainsi que l'ont très bien montré pour le chien légèrement chloralosé et refroidi à 32 ou 30 degrés les remarquables recherches d'ANDRÉ BROCA et CHARLES RICHET(2) sur la période réfractaire et la synchronisation des oscillations nerveuses.

Nous n'avons pas eu besoin de refroidir le hérisson pour constater le phénomène découvert par ces auteurs, car chez lui la simple chloralisation fait rapidement baisser la température centrale jusqu'à un degré suffisant. Voici, en effet, quelques chiffres :

Expérience V.

Injection de 0,172 gr. par kilogr., à 3 h. 54'.

A 4 h. 3', T. R. : 34°5 ; à 4 h. 14', T. R. : 32°5; à 4 h. 20', T. R. : 31°5. Le réflexe auditif persiste encore.

---

(1) J. NOÉ : *Sensibilité du hérisson à l'égard de la morphine.* Société de Biologie, 25 octobre 1902.

(2) A. BROCA et CH. RICHET : Société de biologie, 3 avril 1897.

Expérience VI.

Injection de 0,215 gr. par kilogr., à 3 h. 14′.

A 3 h. 35′. T. R. : 33°9, constatation de la phase réfractaire de l'audition.

A 3 h. 47′. T. R. : 32°9, phase réfractaire est encore plus longue.

A 4 h. 05′. T. R. : 33°, réapparition du réflexe tactile.

A 4 h. 10′. T. R. : 33°3, le réflexe tactile provoque maintenant l'enroulement complet.

A 4 h. 17′. T. R. : 33°5.

A 4 h. 28′. T. R. : 33°9, l'animal a tous ses réflexes normaux, mais demeure encore déroulé et couché sur le flanc, lorsqu'on ne l'excite pas.

Expérience VII.

Injection de 0,225 gr. par kilogr., à midi 7′.

A midi 20′. T. R. : 34°3, le réflexe auditif persiste encore.

Expérience VIII.

Injection de 0,313 gr. par kilogr., à 3 h. 19′.

A 3 h. 24′ T. R. : 33°6, plus de réflexes.

A 3 h. 34′. T. R. : 33°.

A 3 h. 42′. T. R. : 32°3.

A 4 h. 18′. T. R. : 29°.

A 4 h. 40′. T. R. : 28°.

A 5 h. 10′. T. R. : 28°, constatation de la phase réfractaire de l'audition.

Expérience IX.

Injection de 0,414 gr. par kilogr., à 11 h, 45′.

A midi. T. R. : 34°2, plus de réflexes.

A midi 25′. T. R. : 32°5.

Expérience XI.

Injection de 0,623 gr. par kilogr., à midi 37′.

A 5 h. 30′. T. R. : 27°, plus de réflexes.

Expérience XIII.

Injection de 0,835 gr. par kilogr., à 2 h. 38′

A 3 h. 40′. T. R. : 30°3.

Le degré le plus bas qu'il nous a été donné de constater a été de 27 degrés (cinq heures après l'injection de 0,623 par kilo).

Le réflexe auditif disparait d'autant plus vite que la dose injectée est plus forte, et alors même que la température rectale est moins basse. *Une dose forte diminue donc plus rapidement l'excitabilité sensorielle que la température. C'est le contraire pour les doses faibles.*

Il m'a semblé que *la marche de l'hypothermie était sensiblement indépendante de la dose injectée,* et par conséquent *la vitesse de disparition du réflexe auditif est bien plus subordonnée à la dose de poison qu'au degré d'hypothermie.*

L'expérience VI nous a montré la température de 33°9 coïncidant pendant la première période de la chloralisation avec la disparition du réflexe tactile, et pendant le retour à l'état normal avec sa réapparition. *L'hypothermie n'est pas la condition principale à laquelle soit subordonnée la diminution de l'excitabilité réflexe;* il faut faire intervenir avant tout *l'action propre du poison sur la cellule nerveuse,* dont la modification entraîne celle des échanges thermiques. Il y a, en effet, *retard de la réaction thermique sur la réaction nerveuse;* la disparition aussi bien que le retour de l'excitabilité réflexe précèdent ceux de la température centrale, et par conséquent dans la chloralisation, *l'hypoexcitabilité et l'hypothermie concomitante constituent deux phénomènes indépendants,* ne suivant pas la même marche parallèle.

« La respiration au cours de l'hypnose, disions-nous dans notre note à la Société de Biologie, est lente mais régulière. Parfois elle semble s'arrêter; mais si on comprime le thorax et surtout la région abdominale inférieure, elle reprend aussitôt un rythme plus profond et plus fréquent. »

Ce phénomène qui nous avait frappé dans nos expériences a été récemment bien mis en lumière par E. HÉDON et C. FLEIG (1) chez les animaux chloralosés. On sait qu'il y en général chez eux un ralentissement notable et souvent extrême de la respiration. Or, disent-ils, « cette respiration si lente, il suffit, pour l'accélérer fortement, d'exercer sur le thorax une compression continue ». On observe alors « une reprise immédiate de la fréquence normale se maintenant aussi longtemps que durait la compression en même temps qu'une diminution d'amplitude des mouvements respiratoires. De plus, si la respiration était convulsive, saccadée et irrégulière, ainsi que cela s'observe souvent chez le chien chloralosé, la compression du thorax était capable de la régulariser.

» Ce réflexe, qui ne nous paraît point avoir été observé jusqu'ici, ne doit point être confondu avec celui que l'on provoque dans la respiration artificielle par compressions et décompressions alternatives du thorax. Il est très sensible, plus chez le lapin que chez le chien. La compression de l'abdomen produit les mêmes effets, surtout en agissant par compression indirecte du thorax, par refoulement de la masse intestinale sous le diaphragme.

» Le réflexe de la compression du thorax parait exister normalement chez l'animal non anesthésié.

» Le chloralose n'est d'ailleurs pas le seul agent capable de le mettre

---

(1) HÉDON et FLEIG : *Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires.* Société de Biologie, 10 janvier 1903. Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XI, p. 361.

en évidence; nous l'avons observé pendant le *sommeil chloralique* ou à la suite d'injection d'aldéhyde éthylique, mais c'est sous l'influence de la narcose chloralosique qu'il est le plus facile à provoquer et qu'il s'exagère au plus haut degré. »

Dans notre note sur la chloralisation du hérisson, nous n'avions fait que signaler incidemment l'existence de ce réflexe respiratoire, mais nous n'en avions pas poursuivi l'étude graphique complète, ainsi que viennent de le faire HÉDON et FLEIG.

Enfin, la peau devient rouge et chaude, en vertu d'une vaso-dilatation périphérique qui explique en partie l'hypothermie.

Quant au réveil, voici au bout de combien de temps il se produit.

Le retour du reflexe tactile provoquant l'enroulement complet, est survenu :

Expérience	V.	au bout de	34 minutes	environ
—	VI.	—	56 —	—
—	VIII.	—	2 h. 10 min.	
—	IX.	—	2 h. 15 min.	

On voit que le réflexe tactile de l'enroulement met d'autant plus de temps à reparaître que la dose de chloral est plus forte; mais au delà de 0,313 gr., cette proportionnalité ne paraît plus exister. On a donc intérêt, dans les expériences de vivisection, à ne pas dépasser la dose de 0,3 gr. par kilogr.

Morphine.

SENSIBILITÉ ESTIVALE.

On connaît la résistance remarquable que présentent certains animaux aux effets de la morphine. GUINARD a vu notamment que la chèvre, le lapin et le cobaye supportent : la première 0,30 gr., le second 0,50 gr., le troisième 0,20 par kilogr.

En revanche, d'après ce même auteur(1), la morphine est toujours, à quelque dose que ce soit, un excitant et un convulsivant pour les chats.

Il a aussi démontré(2) : 1° l'absence d'action narcotique vraie chez la marmotte morphinisée; 2° la grande sensibilité de ces rongeurs aux suites de la morphinisation. La marmotte en état de veille est tuée par une dose de morphine certainement inférieure à 0,002 gr. par kilogr. Ce rongeur est donc très sensible à l'action de cet alcaloïde, qui n'est point pour elle un hypnotique, mais se comporte comme un poison dangereux.

---

(1) GUINARD : Académie des sciences, séance du 6 mars 1893.

(2) GUINARD : Société de Biologie, 28 juillet 1900.

RAPHAËL DUBOIS (1) a pu, grâce à l'atropine, faire supporter à la marmotte une dose de morphine plus de cinquante fois supérieure à celle que GUINARD indique comme mortelle, et constater que, malgré cette quantité relativement énorme de morphine, la narcotisation ne peut être obtenue.

Il nous a paru intéressant de rechercher comment se comporte à cet égard le hérisson, animal insectivore et hibernant. Nos expériences datent de l'été dernier. En voici le résumé :

EXPÉRIENCES	DATE de l'injection	QUANTITÉ injectée par kilogr. en gr.	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
I	15 juillet 1902	0,0026	Survie	Cet animal n'a présenté que quelques mouvements nauséeux quelque temps après l'injection. Trois jours après, il avait encore le même poids.
II	8 août	0,0029	Survie	Un mois après, cet animal avait augmenté de 180 gr.
III	4 septembre	0,0042	Survie	
IV	31 juillet	0,0046	Mort dans la nuit du 3 au 4 août	
V	14 septembre	0,0047	Survie	L'injection a été faite à midi. Le soir, l'animal est étendu et tout-à-fait déroulé. Il présente des spasmes convulsifs et des mouvements nauséeux. Ses réflexes semblent exagérés. Dix jours après, il n'avait maigri que de 40 grammes.
VI	18 juillet	0,0053	Mort 3 jours après	
VII	23 septembre	0,00545	Survie	
VIII	4 octobre	0,0071	Survie	
IX	28 juillet	0,0077	Mort dans la nuit	Aussitôt après l'injection, l'animal s'agite et pousse des cris plaintifs.
X	29 septembre	0,0151	Survie	Animal demeure étendu sur le dos, dans une sorte de paralysie. Il présente spasmes convulsifs des pattes et mouvements nauséeux.
XI	4 octobre	0,0394	Survie	*Idem.*

Il ressort de ces expériences que, quel que soit le mois auquel on expérimente, la morphine est dépourvue d'action narcotique à l'égard du hérisson. Comme la marmotte, il présente au contraire, au début, de l'excitation, puis s'étend sur le dos et manifeste des spasmes convulsifs des pattes, des mouvements nauséeux et, semble-t-il, une exagération des réflexes auditif et tactile.

Enfin on voit que du 15 juillet au 8 août 1902, la dose toxique minima s'est trouvée comprise entre 0,0029 gr. et 0,0046 gr. Pendant une certaine période de l'été, le hérisson est donc très sensible à l'action toxique de la morphine. Mais cette sensibilité diminue très rapidement dès la fin de la saison chaude.

(1) RAPHAËL DUBOIS : Société linnéenne de Lyon, 1901.

Résistance hibernale.

DATE de l'injection	DOSE par kilogr. en gr.	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
2 novembre 1902	0,201	Survie	Cet animal était en état de sommeil hivernal le jour précédent ; mais le jour de l'injection il est parfaitement réveillé. Demi-heure après, je le trouve étendu sur le dos dans l'attitude caractéristique ; 15 heures après, il est de nouveau sur ses pattes. Au bout de 3 jours, il avait maigri de 65 grammes, mais au bout de 8, il avait dépassé de 22 grammes son poids primitif.
10 » »	0,354	Survie	Cinq minutes après l'injection, il est déjà couché sur le flanc et présente des spasmes convulsifs. Les réflexes auditif et tactile sont intacts; 2 jours après, il mange bien et semble revenu à l'état normal, bien qu'il ait maigri de 113 grammes.
6 » »	0,495	Mort en moins de 5 heures	Réveillé au moment de l'injection.
11 » »	0,623	Mort	
2 » »	0,994	Mort exactement en 5 h. et quart	Cet animal est injecté en plein sommeil hivernal. Déjà 5 minutes après, la respiration devient plus profonde et s'accélère, le réflexe auditif reparaît. Au bout d'un quart d'heure, je constate des mouvements convulsifs de la tête et des pattes antérieures; 3 h. 1/2 après, je les trouve généralisés et continus. Cessation des réflexes auditif et tactile 4 heures environ après le début de l'injection; mais la respiration persiste encore pendant 1 heure.
3 décembre »	0,514	Mort au bout de 24 heures	Peu de temps après l'injection, mouvements spasmodiques des pattes qui persistent encore au bout de 17 heures. Les réflexes disparaissent avant les mouvements respiratoires, et on constate encore des spasmes convulsifs des membres. Les mouvements du diaphragme persistent, alors que ceux du thorax sont déjà arrêtés.
19 février 1903	0,36	Mort au bout de 3 jours	Bien qu'il n'ait pas mangé, l'animal n'a maigri que de 5 grammes. Au bout de 2 jours et demi, le réflexe auditif a disparu; le réflexe tactile persiste encore dans les pattes antérieures, le cou et l'abdomen, mais non dans les pattes postérieures, et il se produit encore des mouvements spasmodiques spontanés dans les membres.
30 mars »	0,336	Survie	Au bout de 12 heures, les mouvements convulsifs n'existent plus; mais l'animal ne mange pas pendant 2 jours.
5 avril »	0,287	Survie	Ne mange pas pendant 1 jour.
19 mai »	0,0877	Survie	Quelques minutes après l'injection, l'animal s'étend sur le dos dans l'attitude caractéristique. Pas de mouvements spasmodiques. Respiration très lente, et pauses inspiratoires. Le lendemain matin, bien portant, mais n'a pas mangé. Ne maigrit pas.
20 » »	0,105	Survie	Pas encore de spasmes convulsifs au bout de 1 heure; mais je les constate au bout de 7 heures dans les pattes. N'a pas maigri 3 jours après.
21 » »	0,191	Survie	Deux minutes après l'injection, spasmes convulsifs des pattes et du tronc, qui cessent au bout de demi-heure. Le lendemain, état de prostration et mouvements nauséeux. Deux jours après, quoique ne mangeant pas, n'a maigri que de 42 grammes.
24 » »	0,222	Mort au bout de 3 jours	Mouvements convulsifs au bout de demi-heure environ. Le lendemain et jours suivants, prostration extrême. Quoique n'ayant pas mangé, il n'a perdu au moment de la mort que 27 grammes.
22 » »	0,2414	Mort au bout d'un jour et demi	Spasmes convulsifs au bout de demi-heure environ; ils n'existent plus 12 heures après. Etat de prostration extrême. N'a maigri que de 21 grammes.

A la fin de juillet, la dose de 0,0046 gr. est déjà toxique en trois jours et demi, et celle de 0,0077 en douze heures. Mais à partir de fin septembre, cette dernière permet encore la survie et, au commencement d'octobre, l'animal peut déjà supporter une dose au moins dix fois plus forte que celle qui suffit à le tuer fin juillet.

Nous avons poursuivi l'étude de ces variations de résistance et pu déterminer approximativement leur limite hibernale. (Cfr. le tableau de la page 167.)

Nous voyons qu'en novembre, la dose toxique est comprise entre 0,354 gr. et 0,495, et par conséquent 100 fois environ plus forte qu'en été. Le sommeil hibernal augmente la durée de la survie, mais ne paraît pas modifier les symptômes de l'intoxication.

La résistance augmente encore en décembre. En février, elle est déjà plus faible et diminue encore en avril. En mai, la dose toxique minima est comprise entre 0,191 gr. et 0,222 gr., soit moitié au moins plus faible qu'en hiver.

Quelles que soient les variations de résistance, le tableau symptomatique de l'intoxication demeure sensiblement le même. Néanmoins, les spasmes convulsifs apparaissent plus tôt en hiver, et la dose toxique minima, bien que plus forte à cette époque, produit son effet en un laps de temps beaucoup plus court. Les doses massives, nécessaires pour tuer, accélèrent donc la mort.

Mais il y a discordance entre la résistance à l'intoxication et les symptômes qu'elle détermine.

Nous avons déjà insisté sur des faits de même ordre à propos du chloral et nous les retrouverons pour d'autres substances, la pilocarpine en particulier.

Ces diverses constatations nous amènent à penser qu'il y a une sorte de spécificité des effets physiologiques et toxiques. Ces effets ne sont pas équivalents au point de vue de l'appréciation de la résistance et on ne peut conclure des uns aux autres, tant pour la comparaison des espèces que pour celle des poisons. Nous pensons néanmoins que l'action proprement dite du poison intervient plutôt dans la dose toxique et la réaction particulière de l'animal dans la dose physiologique, de sorte que pour comparer des poisons entre eux, il vaudrait mieux mesurer la résistance à l'action toxique, et que pour comparer des espèces entre elles, il faudrait plutôt envisager la sensibilité à l'égard de symptômes physiologiques déterminés.

Sous l'influence des doses mortelles, le réflexe auditif disparait avant le réflexe tactile. Mais le pouvoir excito-moteur persiste après ce dernier.

La respiration ne s'arrête que plus tard, et on constate que le diaphragme fonctionne encore, alors que le thorax est déjà immobile.

J'insisterai surtout sur ce fait, que la plupart de nos animaux ont très peu maigri, bien que ne s'alimentant pas, ce qui prouve que la morphine ralentit l'histolyse.

Comparaison avec d'autres animaux.

Guinard (1), qui a consacré un très bel ouvrage à l'étude expérimentale de la morphine, a bien montré que son action principale n'est pas la même chez tous les animaux.

Claude Bernard, qui avait déjà reconnu ses propriétés convulsivantes et le pouvoir qu'elle a d'exagérer la sensibilité, même chez les animaux qu'elle narcotise, n'a pas eu l'occasion de voir des animaux pour lesquels la morphine est toujours un excitant et un convulsivant. Pourtant, les différences qui existent dans l'impressionnabilité des espèces ne lui avaient pas échappé.

Guinard a montré, en effet, que la morphine n'est pas un narcotique et un hypnotique pour tous les animaux, bien plus, qu'elle n'est pas toujours et avant tout un poison du cerveau. C'est en particulier ce qui résulte de son étude des effets du morphinisme chez les caprins. Voici le tableau synthétique qu'il a pu établir :

Narcotisme.	Chien, lapin, cobaye, rat blanc, souris.	Animaux chez lesquels la morphine trouble les fonctions du cerveau.
Excitation, sans narcotisme	Cheval, âne, bœuf, chat	
	Mouton, porc, chèvre	Animaux chez lesquels la morphine ne modifie pas ou très peu les fonctions du cerveau.

La susceptibilité toute spéciale des enfants aux préparations opiacées et à la morphine en particulier est un fait bien connu. M. Guinard a pu nettement le vérifier chez les jeunes chiens. Chez les animaux de l'espèce bovine, c'est plutôt l'inverse qui a lieu; il en est de même chez les jeunes chats.

Guinard explique ces différences par celles qui existent dans l'action principale de la morphine. Cet alcaloïde est chez le chien surtout un poison cérébral, chez les félins surtout un poison médullaire. L'exaltation de l'action cérébrale chez le jeune serait en rapport avec le volume plus considérable de l'organe.

Cette question de l'influence de l'âge sur la toxicité de la morphine a été reprise par M. Marchal (2). D'après lui, le chat âgé de moins de

(1) Guinard : *La morphine et l'apomorphine.* Librairie Asselin et Houzeau, Paris, 1903.

(2) Marchal : Académie de médecine de Belgique, séance du 28 décembre 1901.

15 jours tolère une dose double de celle qui est mortelle pour l'adulte. Au contraire, le lapin, le cobaye et le chien succombent à une dose inférieure d'un tiers à celle de l'adulte; mais, dès qu'ils ont quelques semaines, leur résistance à la morphine est sensiblement égale à celle de l'adulte.

D'après HEYMANS, qui a présenté cette note, il n'existe pas chez le jeune une susceptibilité spéciale à l'égard de la morphine, et cette question ne peut être considérée comme résolue.

La comparaison de diverses espèces a permis à GUINARD de constater la résistance remarquable des animaux de l'espèce caprine. D'après lui, les doses toxiques moyennes, par la voie hypodermique, sont par ordre de sensibilité croissante :

0,4 gr.	par kilogr.,	pour	la chèvre
0,2 gr.	»	»	le porc
0,065 gr.	»	»	le chien
0,04 gr.	»	»	le chat
0,015 gr.	»	»	le bœuf
0,009 gr.	»	»	l'âne
0,007 gr.	»	»	le cheval.

Si on rapporte la dose toxique non plus au poids du corps, mais à un kilo de substance cérébrale, on constate encore que les solipèdes sont les plus impressionnables.

L'équivalent toxique du chlorhydrate de morphine, en injection intraveineuse, a été fixé par GUINARD à 0,588 gr. chez le lapin et 0,453 gr. chez le chien, par JOFFROY et SERVEAUX(1) à 0,32 gr.—0,35 gr. chez le lapin, et 0,21 gr.—0,25 gr. chez le chien, par A. MAYOR(2), de Genève, à 0,4 gr. chez le lapin.

Ce dernier auteur a obtenu 0,5 gr. chez le cobaye, par la voie souscutanée. D'après LIVON(3), il faut en moyenne 0,7 gr. pour tuer un kilogr. de cet animal.

Le cobaye présenterait donc une résistance remarquable. Nous devons dire cependant que recherchant nous-même la ***dose toxique minima,*** afin d'établir une comparaison avec le hérisson, nous l'avons trouvée comprise entre 0,304 et 0,350 gr. chez le cobaye, entre 0,157 gr. et 0,2 gr. chez le rat blanc, et inférieure à 0,264 gr. chez le lapin. HEYMANS et VAN DE CALSEYDE(4) ont déterminé la toxicité du chlorhydrate de morphine en

(1) JOFFROY et SERVEAUX : Arch. de méd. exp., juillet, 1898.

(2) MAYOR : *Les dérivés de la morphine.* Etude pharmacodynamique. Revue médicale de la Suisse romande, 1901—1902.

(3) LIVON : *Alcaloïdotoxie pour le cobaye.* Société de Biologie, novembre 1897.

(4) HEYMANS et VAN DE CALSEYDE : *Prétendue désintoxication du cyanure de potassium*

injection hypodermique chez le lapin, et ont trouvé qu'il était mortel à la dose de 0,15 gr. à 0,20 gr. par kilogr. Quant à la souris blanche, ils l'ont toujours vu survivre à des doses inférieures à 0,2 gr. par kilogr. La résistance du rat et du lapin serait donc inférieure à celle du cobaye.

A propos de la morphine, nous rappellerons qu'elle a servi à Roux et Borrel, Sicard, Bruno pour démontrer que l'immunité naturelle ne tient pas à une insensibilité relative des centres nerveux, car son injection intracérébrale détermine des accidents presque immédiats à petites doses. Enfin Widal et Nobécourt ont observé que les centres nerveux possèdent un pouvoir antitoxique, *in vitro,* à l'égard de la strychnine et de la morphine, pouvoir qui serait cependant moins intense chez le cobaye que chez le lapin.

Conclusions.

L'ensemble de ces recherches met en relief l'extrême *variabilité* des effets d'une même substance toxique suivant les diverses espèces, appartenant à un même groupe zoologique. Nos recherches sur le hérisson montrent, d'autre part, qu'*une même espèce moins évoluée et plus variable est susceptible de réaliser, dans l'intervalle d'une année, toute la gamme des résistances individuelles des animaux à vie constante.*

Au contraire, le tableau symptomatique de l'intoxication demeure sensiblement le même. Donc, pour apprécier le degré d'influence de l'évolution sur la résistance d'une espèce, ce n'est pas à la recherche de la dose toxique qu'il faut avoir recours. Il faut tenir compte plutôt des symptômes physiologiques déterminés, qui mettent mieux en évidence les électivités toxiques, les affinités des poisons pour les organes. La hiérarchie des tissus dans la série animale ne doit pas être parallèle à celle des organes ou appareils, et celle ci doit différer de celle des organismes. Ainsi que nous le disions plus haut, il serait préférable, pour comparer des espèces, de se baser sur les doses physiologiques.

Au contraire pour comparer une même espèce dans diverses conditions et sous l'influence de divers poisons, il vaut mieux recourir à la détermination de la dose toxique. Il nous semble que la dose physiologique fait mieux apparaître la hiérarchie des éléments cellulaires, et la dose toxique celle des arrangements cellulaires qui constituent les organismes.

De là il découle que la variabilité des effets des substances toxiques dépend de leur spécificité, ainsi comprise, et cette spécificité nous oblige à

---

par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potasse. Arch. int. de Pharmacod. et de Thérapie, t. IX, 1901, page 93.

concevoir, à côté de l'immunité cytologique proprement dite, une immunité purement fonctionnelle, résultant non plus des différenciations mais des groupements cellulaires. C'est dans ce groupe des immunités fonctionnelles qu'il faudrait faire rentrer les diverses résistances individuelles, et je pense que la connaissance plus approfondie des lois qui les dirigent permettra de mieux éclairer le problème des idiosyncrasies, encore si vague et si plein d'obscurités.

L'étude systématique des spécificités des actions médicamenteuses permettra aussi de dissocier les multiples influences de l'âge, du sexe, de la race, du tempérament, des actions modificatrices extrinsèques, et d'en démêler les divers facteurs.

Quoi qu'il en soit de l'avenir de ces vues théoriques, nous pensons qu'il est nécessaire, au point de vue des applications dont peuvent être susceptibles les actions médicamenteuses, de ne pas juger de la susceptibilité d'un organisme à l'égard de certains effets physiologiques d'après la valeur de la dose toxique, et par suite de ne point proportionner la dose thérapeutique à cette dernière.

A ne considérer que les recherches sur la morphine, nous voyons en effet d'une part que l'animal le plus résistant peut être le moins sensible à l'action principale recherchée : l'hypnose, et d'autre part que les variations de résistance peuvent être considérables, chez un même animal, sans qu'elles entraînent des variations correspondantes des susceptibilités particulières.

L'exemple de la pilocarpine, que nous envisagerons tout à l'heure, vient aussi à l'appui de ces conceptions.

Nous devons maintenant nous demander, à quoi tiennent les variations énormes de résistance à la morphine que nous avons signalées chez le hérisson? Il m'est à l'heure actuelle difficile de le dire, mais je puis émettre quelques remarques, qui me paraissent apporter quelques éclaircissements à ces obscurités. Sans nier l'influence que peut avoir la température sur les manifestations toxiques, influence qu'ont très bien démontrée CHARLES RICHET et LANGLOIS, RALLIÈRE, DE SAINT-HILAIRE pour diverses substances, notamment pour le chlorure de potassium, l'antipyrine, le lactate de quinine, la cocaïne, le chloral, je pense néanmoins que telle n'est point la cause de variations de la résistance aussi considérables. En effet, alors que la température est la même, la résistance est plus grande au printemps qu'à la fin de l'été. De plus, nous n'avons pas jusqu'à présent constaté de telles variations pour d'autres poisons. Le fait serait donc spécial à la morphine. Nous pensons aussi qu'il est particulier

aux hibernants, car il est curieux de remarquer que la marmotte présente aussi à l'état de veille, ainsi que l'a signalé GUINARD, une sensibilité très grande à l'égard de la morphine. Nous nous proposons d'ailleurs de vérifier le fait pour d'autres hibernants.

D'après nous, *les variations de résistance des animaux à vie particulièrement oscillante sont étroitement liées au périodisme saisonnier de leurs manifestations vitales et en particulier de leur activité cérébrale.*

Je puis d'ailleurs mettre en relief ce fait que *la période de sensibilité est très courte et coïncide avec le moment où le pouvoir assimilateur est parvenu à sa limite ultime et a, par suite, accumulé le maximum de réserves.* Sont-ce ces réserves elles-mêmes qui exercent directement un rôle, sont-ce leur localisation, leur répartition ou leur surcharge qui modifient les réactions cellulaires? Je ne puis le dire. Ce que je sais, c'est que *la sensibilité commence à diminuer dès que l'histolyse devient prépondérante et qu'elle disparait très rapidement,* puisqu'en moins de deux mois, l'animal est déjà dix fois au moins plus résistant. Au contraire, *la résistance ne diminue que très lentement,* car cinq mois environ après l'époque à laquelle elle est maxima, elle n'est environ que 2 fois et demi plus faible. Nous concluons donc que *l'animal est très lent à acquérir de la sensibilité, mais très prompt à la perdre.* Il doit en être de même pour la plupart des processus évolutifs.

Le choix du hérisson nous a donc permis, grâce à la longue amplitude de ses oscillations vitales, de saisir la relation qui existe entre la marche des processus intimes de la nutrition et celle de la résistance à un poison déterminé, agissant sur ces processus. Nous avons vu, en effet, plus haut, que la morphine ralentit manifestement la dénutrition, puisque nos animaux intoxiqués maigrissaient peu, malgré l'absence d'alimentation. Or, c'est précisément pendant la période où la dénutrition s'exagère au détriment de la vitalité que nous constatons la résistance, nous pourrions dire l'immunité s'il agissait d'une espèce distincte. Qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes, ce n'est pas ce que nous voulons prétendre, mais nous pensons qu'il doit y avoir entre eux une relation plus ou moins directe. Je pense que ces faits peuvent apporter quelques notions solides et précises en vue de l'interprétation des phénomènes de résistance et d'idiosyncrasie individuelles et spécifiques. *L'idiosyncrasie du hérisson d'été et l'état réfractaire du hérisson d'hiver sont en relation avec deux tendances opposées des échanges nutritifs,* ce qui montre bien l'importance que doit jouer l'immunité fonctionnelle, à côté des immunités humorale et cytologique.

Nos recherches conduisent enfin à cette conclusion pratique, c'est que la morphine doit être mieux supportée pour les organismes qui se

dénourrissent et se cachectisent. Leur tolérance est beaucoup plus grande, ainsi que nous espérons le démontrer prochainement. Nous pensons même que non-seulement l'action du médicament est pour eux beaucoup moins nocive, mais encore qu'elle ne peut qu'être bienfaisante à doses modérées, en raison du ralentissement de la dénutrition qu'elle détermine.

Nous continuons nos recherches avec l'apomorphine et les divers dérivés de la morphine : codéïne, héroïne, dionine, péronine.

Atropine.

Nos expériences ont été faites en injection hypodermique avec des solutions de *sulfate neutre d'atropine*, à des titres variant entre 1 pour 50 et 1 pour 500.

DATES de l'injection	DOSES par kilogr. en gr.	RÉSULTATS
17 juillet 1902	0,002	Survie.
21 » »	0,004	»
26 » »	0,008	»
31 » »	0,011	»
7 août »	0,03	»
6 septembre 1902	0,098	»
8 » »	0,192	Survie, mais malade.
26 novembre »	0,192	Survie, mais ne paraît pas malade.
13 » »	0,360	Survie, mais malade.
6 décembre »	0,415	Mort en moins de 5 heures.
25 septembre »	0,421	Mort en 20 minutes.
8 » »	0,498	Mort en 1 heure.

On voit que la dose mortelle minima est comprise entre 0,360 gr. et 0,415 gr. Chez le cobaye, les déterminations de LIVON (1) ont montré que la dose moyenne était de 0,5 gr. par kilogr. La résistance est donc un peu plus faible que chez le cobaye ; mais en somme, elle en est très voisine, et nous pouvons admettre que les *Insectivores* sont, comme les *Rongeurs*, réfractaires à l'atropine. On sait que les *Carnivores* (chien, chat) y sont manifestement plus sensibles.

Nous voyons aussi que la résistance ne varie presque pas du mois de septembre au mois de décembre.

On sait d'autre part que l'atropine détermine des efforts opposés à

(1) LIVON : *Dict. de Physiol.* de RICHET, article « Cobaye », page 931.

ceux de la pilocarpine. Aussi, avons-nous voulu voir si cet antagonisme se manifesterait au point de vue de la dose, et c'est ce qui nous a engagé à entreprendre l'étude de cette dernière substance.

Pilocarpine.

Toutes les expériences qui suivent ont été faites avec le *nitrate de pilocarpine*, en solution à divers titres selon l'animal.

I. *Hérisson*. — Injections hypodermiques d'une solution à 1/500.

DATES	QUANTITÉS injectées par kilogramme	RÉSULTATS
8 août 1902	0,01	Survie.
8 septembre	0,021	Survie, mais malade.
14 »	0,040	Mort en 2 jours.
1er décembre	0,039	Survie.
25 »	0,054	Mort en moins de 24 heures.

On voit : 1° que la dose mortelle minima est comprise, en septembre, entre 0,021 gr. et 0,04 gr.; 2° que la résistance est un peu plus grande en décembre.

De plus, la sialorrhée débute presque aussitôt après l'injection des doses ci-dessus et se montre très abondante. Il se manifeste une vive agitation, surtout au début.

II. *Cobaye*. — Parmi les alcaloïdes dont Livon (1) a étudié la toxicité chez cet animal, la pilocarpine ne figure pas. Nous avons entrepris cette détermination avec la même solution qui nous avait servi pour le hérisson, et nous avons vu, qu'après injection intra-péritonéale, la dose mortelle minima était comprise entre 0,04 gr. et 0,046 gr., c'est-à-dire un peu plus forte que pour le hérisson.

0,046 gr. ont tué en 24 heures; 0,05 gr. en 12; 0,063 gr. en moins de 2; 0,099 en 1 1/2 h.

La dose de 0,0128 ne donne pas de sialorrhée, mais une légère hypersécrétion lacrymale au bout de 3/4 d'heure. Avec 0,03 gr., on n'observe pas encore de sialorrhée au bout de 3/4 d'heure. Avec 0,04 gr. je l'ai constatée au bout de 1 heure, avec 0,046 gr. au bout de 1 1/4 h., avec 0,05 gr. au bout de 30 minutes, avec 0,053 gr. au bout de 20 minutes. 0,063 gr. n'en donnent presque pas, et 0,099 n'en donnent pas du tout.

D'après ces résultats nous concluons que les hautes doses, rapidement

(1) Ch. Livon : Société de Biologie, nov. 1897, p. 979.

mortelles, ne sont pas sialorrhéiques. Les petites doses ne le sont pas non plus, mais provoquent du larmoiement.

La sialorrhée, déterminée par les doses moyennes, apparaît d'autant plus vite que ces dernières sont plus fortes. Mais elle est toujours tardive (1/2 heure à 1 1/4 h. après l'injection). Chez le hérisson, nous avons vu qu'elle était presque immédiate; en revanche, elle est, chez lui, beaucoup moins persistante.

Dans un cas, le cobaye résista à 0,05 gr., ce que je ne puis expliquer autrement que par une idiosyncrasie particulière. Mais la sialorrhée survint au bout de 20 minutes. *Sa plus ou moins grande rapidité n'est donc pas un indice du degré de toxicité.* Les déterminations que nous avons faites pour le rat et le lapin viennent à l'appui de cette conclusion.

La sialorrhée est également indépendante de l'hypothermie, car les hautes doses ont déterminé, chez le cobaye, une hypothermie intense, alors qu'elles n'étaient pas sialorrhéiques. Enfin, nous ajouterons : 1° que ce sont surtout les hautes doses qui occasionnent de la dyspnée; 2° que, tandis que, chez le hérisson, le début de l'intoxication est marqué par une grande excitabilité, chez le cobaye on note le plus souvent au contraire de la dépression (hésitation de la démarche, absence de vivacité, immobilité, flaccidité); 3° qu'on ne remarque ni frissons, ni convulsions, ni rigidité cadavérique.

III. *Rat blanc.* — Injections hypodermiques d'une solution à 1/500.

Nous concluons de nos expériences, que nous nous dispenserons de citer entièrement, que la dose toxique est comprise entre 0,307 gr. et 0,375 gr. Les hautes doses, rapidement toxiques, ne sont pas non plus sialorrhéiques; mais les autres le sont. La dose inférieure (0,05 gr.), qui donnait de la sialorrhée chez le cobaye au bout de 30 minutes environ, la provoquait chez le rat au bout de 2 à 3 minutes. Le rat se comporte donc à cet égard comme le hérisson, bien qu'il soit dix fois environ plus résistant. Nous verrons qu'il en est de même pour le lapin.

Le rat présente des frissons généralisés au début de l'intoxication. Pas de rigidité cadavérique.

IV. *Lapin.* — En injection sous-cutanée, la dose mortelle minima est comprise entre 0,257 gr. et 0,359 gr. En injection intra-veineuse, nous l'avons trouvée de 0,355 gr. environ, en opérant avec une solution à 1/100 dans l'eau salée physiologique.

Quelque soit le mode d'injection, la sialorrhée est presque immédiate. L'injection sous-cutanée ne détermine pas de convulsions; mais elles se montrent du commencement à la fin de l'injection intra-veineuse, qui n'est cependant pas tétanisante.

Expérimentant sur une portée de jeunes lapins, âgés de 15 à 23 jours, et dont le poids variait entre 200 et 350 grammes, nous avons vu que la dose toxique minima, en injection sous-cutanée, est comprise entre 0,2 gr. et 0,314 gr. et par conséquent un peu plus faible que chez l'adulte. En dehors de la sialorrhée, qui est immédiate, les caractères saillants de l'intoxication consistent en de l'hyperexcitabilité (suivie de prostration), des tremblements convulsifs généralisés et continus, et de fortes crises convulsives.

Ce fait vient à l'appui du rapprochement qu'a établi DESGREZ entre la pilocarpine et la choline, la triméthylamine et les sels ammoniacaux composés, dont on connait les propriétés particulièrement convulsivantes.

Je noterai aussi que chez le lapin, on observe très rapidement de la rigidité cadavérique.

En résumé, nous voyons qu'au point de vue de la dose mortelle minima, *on peut rapprocher d'une part le cobaye et le hérisson, d'autre part le rat et le lapin. Ces derniers sont environ dix fois plus résistants et présentent vis-à-vis de la pilocarpine un état réfractaire, analogue à celui qui a été signalé pour l'atropine.*

Il n'y a donc pas antagonisme, au point de vue de la dose toxique, entre l'atropine et la pilocarpine. Cependant, *l'état réfractaire est plus général pour la première substance;* pour la seconde, il est surtout prononcé chez le rat et chez le lapin. Qu'ont de commun ces deux animaux par rapport au hérisson et au cobaye? Nous ne le savons pas. Néanmoins, nous devons insister sur la spécificité des effets de cette substance, spécificité qui s'explique peut-être soit par une sensibilité plus grande des éléments inhibiteurs, soit des accélérateurs du cœur à l'action paralysante de la pilocarpine. De plus, nous remarquons entre les diverses espèces une variabilité plus grande dans les effets de la pilocarpine que dans ceux de l'atropine, ce qui nous porterait à croire à une constance plus grande chez les divers animaux des éléments sur lesquels agit cette dernière : nerfs inhibiteurs du cœur et nerfs centifuges moteurs.

CALMETTE (1) a invoqué, pour expliquer l'immunité naturelle à l'égard de l'atropine, le rôle phagocytaire des leucocytes. Après avoir montré que l'injection intracérébrale d'une dose très minime de cet alcaloïde provoque des accidents immédiats et la mort à brève échéance, fait qui a été également constaté par BRUNNEN, il a pu observer, en recueillant le sang, que tandis que le sérum ne contient que des traces d'atropine, la couche qui renferme les globules blancs, inoculée dans le cerveau, provoque au

(1) CALMETTE : Congrès de médecine de Lille, août 1899.

contraire rapidement des troubles graves caractéristiques. On doit donc admettre, dit CALMETTE, que les leucocytes des animaux naturellement réfractaires possèdent la propriété d'arrêter et de fixer dans leur protoplasma des poisons chimiques tels que les alcaloides. Ce résultat a été confirmé par LOMBARD(1).

Pour que cette explication de l'immunité naturelle fut parfaitement légitime, il faudrait, me semble-t-il, démontrer que les leucocytes des animaux sensibles à l'atropine ne possèdent pas cette propriété fixatrice. Le choix de l'atropine pour une telle démonstration ne me parait pas convenable, à cause des variations peu considérables de résistance des diverses espèces animales à l'égard de l'atropine. Aussi, je me propose de répéter ces expériences pour la pilocarpine, vis-à-vis de laquelle j'ai démontré *l'état réfractaire du lapin et du rat blanc.*

J'ajouterai une dernière remarque relative à la spécificité d'action de la pilocarpine et à la discordance qui existe entre la sensibilité physiologique et la résistance à la dose toxique. Nous avons vu, en effet, plus haut, que la rapidité de la sialorrhée n'est pas un indice du degré de toxicité. Enfin, tandis que chez le hérisson, le chat, le chien, la souris, le rat, le lapin, la sialorrhée est presque immédiate, elle est au contraire tardive chez le cobaye.

Nous poursuivons ces expériences chez d'autres espèces animales, et avec la muscarine, la choline, la triméthylamine, la nicotine, la cicutine, etc.

Strychnine.

Les résultats que nous rapportons ci-dessous ont été obtenus en été (août 1900) et sont relatifs au sulfate de strychnine.

Le titre de la solution employée a toujours été exactement de 1 gr. pour 400 centimètres cubes d'eau distillée. Elle était injectée avec une longue aiguille profondément sous la peau du dos.

Le poids des animaux a varié de 507 à 735 gr. Nos chiffres ont été *rapportés au kilogramme*, et pour qu'ils fussent comparables, nous avons admis comme dose mortelle celle qui tue dans l'espace de vingt-quatre heures.

Nous les résumons dans le tableau ci-contre.

Dans tous ces cas, dès que la mort est survenue, la rigidité strychnique s'est montrée presque immédiatement.

(1) LOMBARD : *Contribution à l'étude physiologique du leucocyte.* Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1901.

On voit d'après le tableau que les doses de 0,003 gr. à 0,006 gr. environ augmentent l'excitabilité de l'animal, sont susceptibles de donner des convulsions légères, mais permettent la survie.

EXPÉRIENCES	QUANTITÉS injectées	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
I	0,003	Survie	Injection faite à midi. Une heure après, tremblements convulsifs de temps en temps. Cinq heures après persistent encore de petites secousses convulsives. L'animal est très éveillé. Six heures après, la respiration est anxieuse. 30 respirations par minute. La nuit, l'excitabilité de l'animal est encore augmentée.
II	0,0041	Survie	
III	0,0059	Survie	
IV	0,0070	Mort	Convulsions caractéristiques apparaissent 5 minutes après l'injection. Mort en un quart d'heure.
V	0,0078	Survie	
VI	0,0083	Mort	Convulsions. Mort en 40 minutes environ.
VII	0,0197	Mort	Convulsions débutent 10 minutes après l'injection. Mort en 50 minutes environ.

A partir de 0,0083 gr. la mort est fatale dans un bref délai. Dans l'expérience IV, elle est survenue avec 0,0070 gr ; mais la précocité des convulsions et la rapidité de la mort, par rapport aux animaux des expériences VI et VII, nous indiquent une susceptibilité particulière, individuelle, dont la raison nous est inconnue.

D'ailleurs, l'expérience V qui nous a montré la survie avec 0,0078 gr. nous porte à croire qu'il faut peut-être reculer au-dessus de 0,0070 gr. la dose toxique minima du sulfate de strychnine pour le hérisson.

En tous cas, il résulte de nos déterminations qu'elle est sûrement comprise entre 0,006 gr. et 0,008 gr. Nous admettrons qu'elle est de 0,007 environ.

Or, dans une récente communication(1) E. MAUREL a fixé les doses de sulfate de strychnine minima mortelles pour certains vertébrés (*grenouille, pigeon, lapin* et *cobaye*). L'ordre de sensibilité croissante par rapport au kilogramme d'animal est le suivant 0,02 gr. pour la grenouille, 0,01 gr. pour le cobaye, 0,003 gr. pour le pigeon, 0,0007 gr. pour le lapin.

On voit que le hérisson vient se placer, comme sensibilité, *au mois d'août*, entre le cobaye et le pigeon. Il est donc un peu plus sensible que le cobaye, mais dix fois moins que le lapin.

(1) MAUREL : Société de Biologie, séance du 21 juin 1902.

Le cobaye présente donc une résistance remarquable à l'égard de la strychnine, et récemment encore, LOMBARD(1) insistait sur son immunité relative vis-à-vis de cet alcaloïde dont il peut supporter des doses trois fois plus fortes que le coq, réputé jusqu'ici comme l'animal le plus réfractaire. OSTERWALD(2) a publié aussi à ce sujet des expériences qui sont en accord avec les précédentes.

Autres poisons.

Si nous récapitulons les résultats généraux des expériences que nous venons de rapporter, nous trouvons que l'ordre de sensibilité croissante est le suivant : lapin, hérisson, cobaye, à l'égard du chloral ; cobaye, hérisson, lapin, rat blanc, à l'égard de la morphine (si l'on tient compte, pour le hérisson, de la moyenne entre les valeurs extrêmes) ; cobaye, hérisson, à l'égard de l'atropine ; rat blanc, lapin, cobaye, hérisson, à l'égard de la pilocarpine ; cobaye, hérisson, lapin, à l'égard de la strychnine.

Nous voyons donc que, quelque soit le poison auquel on s'adresse, la hiérarchie de la résistance est la même. Pour la pilocarpine seulement, le hérisson se placerait après et non avant le cobaye, comme cela devrait être mais le chiffre qui nous a servi de base a été obtenu en septembre. Or, nous avons eu en décembre un chiffre plus fort, de sorte que si nous possédions la moyenne d'un cycle annuel, nous pouvons croire que l'ordre habituel serait rétabli.

Entre les quatre espèces que nous avons expérimentées, nous pouvons établir deux groupes, d'une part le cobaye et le hérisson, d'autre part le lapin et le rat blanc. Ils sont surtout distincts pour la pilocarpine, mais se retrouvent plus ou moins pour les autres poisons. Qu'est ce qui les distingue, et qu'est-ce qui rapproche les individus de chaque catégorie ? Nous ne saurions le dire. Néanmoins il nous paraît intéressant de faire remarquer que l'ordre de toxicité des poisons pour les divers animaux a un caractère de spécificité qui le rend, dans une certaine mesure, indépendant de la nature même du poison considéré. La hiérarchie des organismes domine la diversité des actions toxiques, et si nous ne craignions d'être trop hasardeux, étant donné le nombre encore relativement restreint de nos expériences, nous dirions volontiers d'une façon schématique : ce ne sont pas les poisons qui tuent, ce sont plutôt les espèces qui meurent.

En d'autres termes, des doses variables de poison seraient nécessaires

(1) LOMBARD : Loc. cit.

(2) OSTERWALD : Arch. f. exp. Path. und Pharm., tome 44.

pour épuiser le coefficient de vitalité des êtres, mais ne changeraient pas l'ordre de leur résistance. Nous pensons donc que *l'action toxique doit être considérée comme la résultante spécifique beaucoup plus de la structure de l'organisme que de la constitution du poison,* ce qui prouve combien il importe de ne comparer les poisons que d'après leurs effets sur une même espèce.

La conception que nous émettons est d'ailleurs d'accord avec ce que MAUREL(1) a vu en étudiant, pour les éléments anatomiques, les lois d'électivité, et celles de gradation de toxicité et de sensibilité.

Nous continuons ces recherches chez les autres groupes de vertébrés.

En tous cas, nos expériences démontrent que si le hérisson est réfractaire aux venins et aux toxalbumines, il ne présente par contre aucune résistance spéciale à l'égard des poisons chimiques définis qui ont fait l'objet de nos expériences. Pour certains, il est plus sensible que le lapin et plus résistant que le cobaye; pour d'autres, c'est l'inverse.

Nous avons fait un certain nombre d'autres recherches avec l'aconitine, la cocaïne, la saponine, la cyclamine, la digitaline, la picrotoxine, l'ésérine, l'adrénaline, la nicotine, la cicutine, etc. Mais comme elles ne sont pas encore complètes, nous préférons attendre avant de les faire connaître.

L'immunité de cet insectivore ne se manifeste pas seulement à l'égard des venins et des toxalbumines, mais encore à l'égard d'un poison bien défini : la cantharidine.

Dans le but de contrôler l'opinion déjà ancienne qui attribue au hérisson l'immunité à l'égard des cantharides, L. LEWIN(2) lui a pratiqué des injections hypodermiques soit d'huile de cantharides, soit de cantharidate de potasse, et a obtenu la mort dans le premier cas avec 0,012 gr. de cantharidine, dans le second avec 0,044 gr. Mais ses expériences ne se rapportent qu'à deux individus et ont été exécutées en automne. De plus, la méthode qu'il a suivie ne comporte aucune précision scientifique. C'est ainsi qu'il n'indique pas le poids de l'animal, et qu'il s'est borné à injecter pendant plusieurs jours une dose faible de poison (5 milligr. de cantharidate) jusqu'à ce que la mort survienne. Ce procédé ne peut évidemment donner d'indication sur la toxicité réelle, en raison de la possibilité de l'accoutumance.

Nous avons donc cru nécessaire de reprendre cette question et avons injecté, en juillet dernier, à trois individus, des doses massives, afin de

---

(1) MAUREL : *Essai sur les lois paraissant régir l'action générale des agents thérapeutiques et toxiques.* Bulletin de thérapeutique, 1901.

(2) L. LEWIN : Deutsche med. Wochenschrift, 16 juin 1898, p. 373.

savoir au bout de combien de temps elles détermineraient la mort. Le titre de la solution employée était de 0,2 gr. p. 100.

Le premier, du poids de 435 grammes, a reçu le 26 juillet 18 c.c. de la solution, ce qui représente 0,082 gr. par kilogramme. Il est mort le 29, après avoir présenté une forte hématurie et perdu 75 grammes de son poids, soit 17 % environ, ce qui fait par jour 5,6 gr. % environ.

Le second, du poids de 390 grammes, a reçu le 31 juillet 10 c.c., ce qui représente 0,0512 gr. par kilogramme. Pendant plusieurs jours, il a manifesté des symptômes toxiques, car il ne mangeait qu'incomplètement sa ration de viande et n'absorbait pas son lait. Enfin, à partir du 8 août, il a présenté de l'hématurie et est mort dans la nuit du 7 au 8. Il ne pesait plus que 289 gr. et en avait donc perdu 101, soit 26 p. 100, ce qui fait par jour 3,7 gr. p. 100 environ.

Le troisième, pesant 420 gr., a reçu le 22 juillet 0,04 gr. par kilogr. Cinq jours après, il pesait 440 gr. Malheureusement, l'expérience n'a pu être suivie jusqu'au bout; mais on voit que la dose de 0,04 gr. avait permis l'augmentation de poids de l'animal.

En résumé, nous voyons qu'en juillet la dose de 0,082 gr. par kilogr. est toxique en trois jours, celle de 0,0512 gr. en sept jours, et que celle de 0,04 gr. permet la survie.

En revanche, en automne, voici les résultats que nous avons obtenus :

DATE	DOSE injectée par kilogr.	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
26 novembre	0,0168	Survie	L'animal ne m'a point paru malade.
6 décembre	0,026	Survie	Idem.
22 novembre	0,0392	Mort au bout de 2 jours	

Nous trouvons donc qu'en novembre, la dose toxique minima est comprise entre 0,026 gr. et 0,039 gr., par conséquent plus faible que celle que nous avions obtenue en juillet.

Le cantharidate est donc, parmi les poisons que nous ayons étudiés, le seul dont la toxicité diminue pendant la période hibernale. Ce fait nous paraît encore en relation avec la vie oscillante du hérisson. Lorsqu'il est plus sensible en été, il devient plus résistant en hiver; lorsqu'il est plus résistant en été, il devient plus sensible en hiver.

HARNACK a voulu revendiquer pour le hérisson une certaine immunité pour l'acide cyanhydrique, mais je dois dire que nous ne l'avons pas

constatatée dans deux expériences que nous avons faites, au *mois d'août*.

Dans l'une, nous avons injecté par kilogramme 0,034 gr. de cyanure de potassium. L'animal est mort au bout de 40 minutes, après avoir présenté les phénomènes asphyxiques habituels. Le sang extrait aussitôt après la mort, était très noir et s'est coagulé rapidement.

Dans une autre expérience, l'animal a succombé, en moins d'une demi-heure, après une dose de 0,0115 gr. par kilogr. Cinq minutes après l'arrêt de la respiration, nous avons ouvert le thorax et constaté que le cœur battait encore, mais deux minutes après, il était arrêté.

Nous concluons donc que le hérisson n'offre pas de résistance particulière au cyanure de potassium.

Paris, 12 juin 1903.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a/S.

Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung

von

ERICH HARNACK.

Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien gehört wissenschaftlich unzweifelhaft zu den interessantesten, mag man auch von praktischen Gesichtspunkten aus ihre Bedeutung sehr gering anschlagen. Am Menschen mit Sicherheit beobachtete Vergiftungen durch Alkalinitrite zählen in der That zu den grossen Seltenheiten, weil es an der genügenden Veranlassung dazu mangelt. Zu technischen Zwecken wird allerdings das Natriumnitrit, z. B. zum Diazotiren der Azofarbstoffe verwendet. Zu therapeutischen Zwecken sind salpetrigsaure Salze zwar von englischen und amerikanischen Aerzten gegen Angina pectoris(1), Asthma und dgl. als Ersatz für die Alkylnitrite gelegentlich empfohlen und angewendet worden, ja selbst gegen Epilepsie, aber man scheint von dieser Therapie so gut wie gänzlich zurückgekommen zu sein, was bei der Giftigkeit jener Salze sicherlich nicht zu beklagen ist. Zufällige Vergiftungen durch Verwechselung des Natrium nitrosum mit Natrium nitricum (Chilisalpeter) sind auch sehr selten vorgekommen : über zwei derartige Fälle berichtet Collischon(2). In dem einen Falle erhielt der Patient fünf Tage hindurch im Ganzen 11,5 gr. Natr. nitrosum, in dem zweiten an zwei Tagen 5,5 gr. In beiden

(1) Vgl. z. B. Matth. Hay : *Nitrite of sodium in the treatment of angina pectoris.* Practitioner March 1883, S. 179.

(2) Collischon : Deutsche med. Wochenschrift, 1889, No 41.

Fällen stellten sich zunächst Symptome einer akuten Gastroenteritis ein, darauf diejenigen der Methämoglobinbildung im Blute mit ihren bekannten Folgen. Es traten nämlich beide Male intensive Cyanose, besonders der Mundhöhle, der Zunge und des Rachens auf. Ferner wurden leichte Somnolenz, Kraftlosigkeit, Neigung zu Ohnmachten und verlangsamte, vertiefte und etwas schnarchende Athmung beobachtet. Die *Diurese* war *gesteigert,* und aus der raschen Wiederausscheidung erklärt sich der Beobachter das ungemein schnelle Verschwinden der gefahrdrohenden Symptome. Nach Aussetzen des Mittels trat denn auch in beiden Fällen sofort Besserung und völlige Wiederherstellung ein.

Ein weiteres und zwar eigenartiges ätiologisches Moment für die Vergiftung könnte sich aus der Möglichkeit einer *Reduktion der Nitrate* zu Nitrit im lebenden Körper ergeben, auf welche Eventualität zuerst BARTH und BINZ(1) aufmerksam gemacht haben. Unmöglich ist das jedenfalls nicht, aber auch Vergiftungen durch Alkalinitrate gehören beim Menschen zu den grossen Seltenheiten.

Auf die Idee, salpetrigsaure Alkalien als *Fleischpräservesalze* zu verwenden, scheint man glücklicherweise bisher nicht verfallen zu sein.

Also an praktischer Bedeutung steht die Vergiftung durch Alkalinitrite jedenfalls hinter den Inhalationsvergiftungen durch die freie salpetrige Säure oder durch die Dämpfe von Alkylnitriten (Amylnitrit etc.), sowie hinter den ähnlichen Vergiftungen durch Nitro-körper etc., weit zurück.

Dagegen gehört sie, wie gesagt, wissenschaftlich zu den interessantesten, und zwar zuvörderst schon wegen der Frage, was denn dabei eigentlich das giftige Agens ist. Dass das salpetrigsaure Salz im lebenden Körper theilweise reducirt wird, ist selbstverständlich; denn sonst könnte es nicht als directes Oxydationsmittel aufs Blut wirken und Methämoglobin erzeugen; etwa nach Art des chlorsauren Kaliums. Bekanntlich geben die Nitrite ihren Sauerstoff, und zwar in activer Form, viel leichter ab, als die Nitrate und auch als das Kaliumchlorat. Also eine sofortige Reducirung des Alkalinitrits in Berührung mit der organisirten lebenden

---

(1) BARTH : *Toxikolog. Untersuchungen über Chilisalpeter*. Diss-Bonn, 1879; BINZ und GERLINGER : Archives internat. de pharmacodynamie, etc., IX, 1901, S. 441. Wenn übrigens BINZ bemerkt, dass die meisten Lehrbücher der Toxikologie jene Möglichkeit in Abrede stellen, und dafür als neueste Werke KIONKA und FRÖHNER anführt, so möchte ich darauf hinweisen, dass ich in meiner kurzen Bearbeitung der Vergiftungen (in EBSTEIN-SCHWALBE's Handbuch der prakt. Med., V, 1901, S. 856) die Möglichkeit eines solchen Vorganges nicht geleugnet habe.

Substanz kann uns nicht wunder nehmen, es fragt sich nur : zu was es reducirt wird, wo die Reduction hauptsächlich statthat und welche Rolle die entstandenen Reductionsprodukte etwa bei der Erzeugung einer Vergiftung spielen. Jedenfalls haben wir es bei der letzteren eventuell mit einer Mehrheit wirksamer Agentien zu thun, nämlich : A) *der ursprünglichen Substanz*, B) dem abgegebenen ***aktiven** Sauerstoff* und c) den aus a. entstandenen ***Reductionsprodukten***.

Dazu käme noch die weitere Möglichkeit, dass sich zugleich ein Theil des Nitrits im lebenden Körper zu *Nitrat* oxydirte(1), was dann eventuell das vierte Agens wäre. Durch die *Reduktion* könnten zunächst entstehen sauerstoffärmere N-verbindungen, sodann Stickstoff selbst und endlich, was keineswegs unwahrscheinlich ist, *Hydroxylamin* und *Ammoniak*. Mit dem letzteren wäre ein ganz neuartig wirkendes Agens entstanden(2), während ersteres in seiner Wirkung den Nitrit noch näher zu stehen scheint(3). Das Ion-NO_2 ist jedenfalls wirksamer als das Ion-NO_3, obschon auch das letztere, wie wir jetzt wissen, eigenartige Wirkungen besitzt, die man früher, verstrickt in die Theorie von der alleinigen Salzwirkung, übersehen hat. Das Ion-NO_2 ist aber auch wirksamer oder wenigstens sicherer wirksam als das Ion-ClO_3, das häufig in nicht unerheblicher Menge den Körper unverändert passirt, was bei ersterem doch wohl nur zu sehr kleinem Theile der Fall zu sein pflegt. Uebrigens wird nach NERNST das Alkalinitrit um so leichter reducirt, je weniger es ionisirt ist, d. h. das Ion-NO_2 ist weniger wirksam als das ganze Molekül.

Jedenfalls werden wir a priori bei der Vergiftung durch Alkalinitrit zu unterscheiden haben :

1., Die örtliche Wirkung auf den Magen und seine Umgebung, und zwar entweder als Salz-, resp. Ionenwirkung oder als örtliche Ammoniakwirkung; 2., die directe Alteration des Blutes etc. durch den abgegebenen Sauerstoff mit ihren weiteren Consequenzen und 3., die unmittelbare Wirkung entweder der ursprünglichen Substanz oder ihrer Umwandlungsprodukte auf das Nervensystem und andere Körpertheile. Man ersieht hieraus : die Sachlage kann unter Umständen eine sehr complicirte sein, und wir haben es vielleicht in dem einen Falle mit ganz anderen wirksamen Faktoren zu thun als in dem anderen! Es wird wesentlich darauf ankommen,

---

(1) Vgl. RÖHMANN : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1881, V, S. 233.

(2) Vgl. RÖHMANN, l. c.; SPIEGEL : *Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure*. Diss. Würzburg, 1894.

(3) Vgl. BRUNTON und BOKENHAM : Proceed, of the Roy. Soc., vol. 45, 1889, S. 352.

wie rasch, wie reichlich und wie vollkommen sich die Reduction oder auch vielleicht die Oxydation im einzelnen Falle vollzieht. Das kann wieder von der Menge des eingeführten Nitrits, aber auch von zufälligen und individuellen Verhältnissen abhängig sein.

Bei dieser Sachlage kann es nicht wunder nehmen, dass die bisher mit Vergiftungen durch Alkalinitrit an Thieren gemachten Erfahrungen scheinbare Widersprüche oder nicht unerhebliche Differenzen zu Tage gefördert haben.

Diese Verschiedenheiten bezogen sich einmal auf Art und Intensität der *örtlichen Veränderungen* im Magen und seiner Umgebung und sodann auf die Qualität der allgemeinen *Vergiftungserscheinungen*. Am übereinstimmendsten wurde stets die Thatsache der Methämoglobinämie berichtet. Die eingehendsten experimentellen Beobachtungen verdanken wir BINZ und seinen Schülern (1), sowie MASOIN (2).

Was die Veränderungen in der Magenschleimhaut anlangt, so fehlten sie in einem Theil der Fälle so gut wie gänzlich, während sie in anderen höchst intensiv waren. Es sei mir in letzterer Hinsicht verstattet auf eine eigene Beobachtung hinzuweisen. Ich habe die betreffenden Versuche zwar bereits vor zehn Jahren publicirt, aber an etwas versteckter, schwer auffindbarer Stelle (3) unter dem Titel « toxikologische Beobachtungen », daher ich mir erlaube die kurzen Protokolle hier wörtlich zu reproduciren.

I. — *Katze* von 2900 gr.

6 h. 5'. Ohne Anwendung von Narkose werden 5,0 gr. Natrium nitrosum purissimum in ziemlich concentrierter Lösung ohne Schwierigkeit in den Magen gebracht.

6 h. 10'. Es ist zweimaliges Erbrechen eingetreten, das Thier zeigt grosse Unruhe, es schreit kläglich, taumelt. Die Athmung wird sehr frequent.

6 h. 15'. Die Athmung ist sehr beschleunigt und zugleich mühsam. Es sind Zuckungen eingetreten, zuerst vereinzelt in den Oberschenkelmuskeln, dann allgemein in allen Extremitäten, so dass das Thier fortwährend Schwimm- und Tretbewegungen ausführt.

6 h. 20'. Heftige Dyspnoë; mässiger Durchfall, reichliche Harnentleerung, starke Salivation. Fibrilläre Zuckungen von gesteigerter Heftigkeit dehnen sich auf sämmtliche Körpermuskeln aus; es folgen ausgedehnte Streckungen der Extremitäten, Spreizen der Krallen. Tod etwa 15—20 Minuten nach Einführung des Giftes.

Sectionsbefund : Am *Herzen* nichts Besonderes; die *Lungen* sind, namentlich in den

(1) Vgl. BARTH, l. c.; BINZ : Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak. 13, 1881, S 137.

(2) MASOIN : Archives internationales de Pharmacodynamie, V, 1899, S. 307.

(3) Vgl. HARNACK : *Toxikolog. Beobachtungen*. IV, Berl. klin. Wochenschr., 1893, No 47.

centralen Partien, bräunlich gefärbt. Das mikroskopische Bild zeigt Anhäufung von Blutkörperchen und Blutfarbstoff im Gewebe. Die *Magenschleimhaut* ist in toto stark geschwollen und gefaltet, gleichmässig *schwarzroth* gefärbt, die ganzen Magenwand mit gelöstem *Blutfarbstoff imbibirt*. Die Schleimhaut des *Darmes* ist geschwollen, gelockert, in einzelnen Theilen leicht geröthet. Das *Leberparenchym* ist weich, zeigt deutlich beginnende *Verfettung*, was durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wird. In den *Nieren* erscheint die Rindensubstanz schmutzig-gelb, die Marksubstanz bräunlich verfärbt. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Schwellung und Trübung der Epithelien in den Harnkanälchen, theilweise auch Fettinfiltrationen.

Kurze Zeit vorher war von mir der folgende Vergiftungsversuch mit *Ammoniaklösung* angestellt worden, dessen Ergebnisse an sich und im Vergleich mit dem obigen sehr lehrreich sind :

II. — Ausgewachsene kräftige *Katze*. 21. VI.

6 h. 20'. Ohne Anwendung von Narkose werden 10 c.c. einer wässrigen Ammoniaklösung (enthaltend etwa 1,0 NH_3) in den Magen gebracht, was nicht ganz ohne Schwierigkeit gelingt in Folge des starken Dampfdruckes und heftigen Würgens. Es tritt bald heftiges Erbrechen theils dunkler, theils weisslicher, sehr schleimreicher Massen ein.

6 h. 35'. Das Thier erscheint matt, die Zunge ist stark geschwollen und geätzt; reichliche Salivation, heftiges Thränen der Augen, Stimmlosigkeit. Die Athmung ist beschleunigt, mühsam, stossweise.

6 h. 40'. Wiederholtes heftiges Würgen und Erbrechen zäher Schleimmassen.

6 h. 45'. Das Erbrechen dauert fort. Das Thier scheint an heftigen Schmerzen zu leiden, da der Leib dauernd in der Kolikstellung verharrt. Die Gesichtsmuskeln spielen in unaufhörlichen Zuckungen, Salivation und reichlicher Thränenfluss.

6 h. 50'. Fortwährendes Erbrechen.

Allmählich hört das Erbrechen auf, das Thier wird ruhiger.

22. VI. An dem Thiere ist wenig Abnormes bemerkbar, es scheint sich ziemlich erholt zu haben, nimmt Nahrung zu sich, nur ist es völlig stimmlos.

23. VI. Am folgen Morgen (ca. 36 Stunden nach der Injection) wird das Thier todt und noch warm gefunden.

Sectionsbefund : Allgemeine Schwarzrothfärbung der geschwellten *Magenschleimhaut*, aber auch der ganzen Magenwand : theils Hyperämie und Hämorrhagie, theils *gleichmässige Imbibition mit gelöstem Blutfarbstoff*. Auf der Höhe der geschwellten Falten erscheint die Schleimhaut vielfach wie schwarz-verbrannt. Die *Leber* befindet sich im Zustand einer *enormen Verfettung*, ganz wie nach einer akuten Phosphorvergiftung von etwa 3-tägiger Dauer. Man kann sagen, die Leber ist in einen grossen Fettsack verwandelt, die in ihrer Form noch erhaltenen Zellen ganz mit Fett durchsetzt und geschwellt. Auch die Nieren weisen hochgradige Verfettung auf.

Das bei den vorstehenden Beobachtungen besonders Bemerkenswerthe zwar zunächst die enorme *Verfettung der Leber* etc. bei der Ammoniakvergiftung. Dass bei einer solchen hochgradige Verfettung der Leber eintreten *kann*, wenn auch nicht in allen Fällen in gleich ausgesprochener

Weise einzutreten *braucht*, war zwar einzelnen Toxikologen, wie namentlich dem erfahrenen TARDIEU, schon wohlbekannt, wurde indess meist nur ganz beiläufig oder gar nicht angeführt. Die Thatsache ist besonders in Hinblick auf die analoge Wirkung des Phosphors von hervorragendem Interesse, wenngleich Fettdegenerationen auch bei Vergiftungen durch fixe Alkalien, Säuren und dgl. vorkommen.

Nicht minder bemerkenswerth aber war die Uebereinstimmung der Sectionsbefunde in den beiden Versuchen, namentlich in Hinsicht auf die Beschaffenheit des Magens und der Leber. Dass die Verfettung der Leber bei der 3tägigen Ammoniakvergiftung einen weit höheren Grad hat erreichen können, als bei der kaum 20 Minuten dauernden Vergiftung durch das Natriumnitrit, ist selbstverständlich, ebenso dass bei der letzteren die Braunfärbung durch Methämoglobinbildung zur Beobachtung kam. Das Natriumnitrit erweist sich auch — da in beiden Versuchen annähernd äquivalente Mengen von $NaNO_2$ und NH_3 dargereicht wurden, — als das ungleich gefährlichere Gift. Das auffallendste war die Uebereinstimmung des *Magenbefundes*, der in dem ersten Versuche unmöglich allein auf örtliche Salzwirkung bezogen werden kann, sondern entschieden auf Ammoniakwirkung hinweist. Dieser Befund im Magen kann sich allerdings in beiden Fällen sehr wohl erst *postmortal* zu der beobachteten Ausdehnung entwickelt haben; eine ganz ähnliche postmortale Verstärkung der örtlichen Magenaffection ist z. B. bei der Vergiftung durch *Cyankalium* sicher beobachtet worden. Dass nach dem Tode, namentlich mit beginnender Fäulniss, die Reduction des Nitrits zu Ammoniak noch rascher als bei Lebzeiten vor sich gehen könnte, darf wohl angenommen werden.

Aber die damaligen Handelspräparate des Natriumnitrits reagirten trotz der Bezeichnung « purissimum » stark alkalisch, und enthielten Carbonat, während den wirklich reinen Alkalinitriten, wie sie jetzt auch in den Handel kommen, keine alkalische, sondern eine neutrale oder selbst schwach saure Reaction zukommt. Diese alkalische Beschaffenheit des Giftes konnte immerhin für die Ausbildung der örtlichen Gewebsveränderungen im Magen von gewissem Einfluss sein, und es schien mir daher wünschenswerth, die Versuche mit einem nicht alkalisch reagirenden Alkalinitrit zu wiederholen. Die Allgemeinwirkung des Nitrits soll übrigens nach MASOIN (l. c.) durch stärkere Alkalität des Blutes verzögert werden, was wohl begreiflich ist. Die in den beiden obigen Versuchen *bei Lebzeiten* beobachteten Vergiftungserscheinungen zeigen ebenfalls eine auffallende Uebereinstimmung, namentlich was die schwere Alteration der *Athmung* und die *Krämpfe* anlangt, die freilich bei der weit rapider verlaufenden

Vergiftung durch das Nitrit ungleich stärker hervortreten. Von einem *narkotischen* Zustande, wie er sonst wohl bei Nitritvergiftungen beobachtet worden, war in diesem Falle eigentlich nichts wahrzunehmen, und es war auch zur Klärung dieser Fragen erwünscht, noch weiteres Versuchsmaterial zu sammeln.

Ich theile nun im Folgenden zuvörderst einige Versuche mit, die von Dr Zietzschmann (1) im hiesigen Institute angestellt worden sind :

III. — *Katze*, 3500 gr.

18. VII. 10 h. 20'. Dem Thier wird 0,1 gr. *Natriumnitrit* (puriss. Kahlbaum, schwach sauer reagirend) in Milch vorgesetzt, da es nicht möglich ist, dem sehr scheuen und wilden Thiere mit der Schlundsonde beizukommen und Narkose vermieden werden soll.

Ungefähr nach 20 Min. ist die Schaale geleert

12 h. 25'. Das Thier scheint etwas ermüdet, beachtet jedoch aufmerksam seine Umgebung. Von Zeit zu Zeit durchläuft ein Zittern den Körper.

3 h. Defäcation von annähernd normaler Beschaffenheit.

4 h. Thier schläfrig, kein Zittern.

5 h. Wiederholtes Zittern am ganzen Körper.

19. VII. 9 h. 25'. Thier ist anscheinend gesund.

9 h. 45'. Heftiges Zittern, das Thier schliesst ab und zu krampfhaft die Augen.

10 h. 25'. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

12 h. 30', ist die Schaale geleert.

4 h. Zittern am ganzen Körper, einem Schüttelfroste ähnlich. Augen zeitweise ganz geschlossen, das Thier aber nicht theilnahmlos.

4 h. 30'. Milch und Brot als Nahrung gereicht werden bis zum folgenden Tage nur theilweise verzehrt.

20. VII. 9 h. 45. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht. Das Thier scheint kränker, ist apathischer als die Tage vorher.

21. VII. 9 h. 30'. Ein breiiger Stuhl ist entleert worden, Gesammtbefinden wieder besser.

10 h. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

12 h. Schaale leer. Inzwischen hat das Thier coagulierte Massen erbrochen. Pupillen eng. *Urin* reagirt *alkalisch*, enthält Spuren von Eiweiss; *Nitrit nicht darin nachweisbar*.

7 h. Eine zweite Portion gelassenen Urins wird untersucht : Blaufärbung mit Diphenylamin, nicht mit Jodkaliumkleister.

22. VII. 10 h. Ueber Nacht ist reichlich dünner Koth abgegangen. Nahrung wird aufgenommen. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

10 h. 20'. Schaale geleert.

4 h. 30'. *Urin* reagirt *sauer*, enthält Ammoniak. Reactionen auf *Nitrit negativ*.

23. VII. 11 h. 25'. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 100 c.c. Milch gereicht, was zwar sofort genommen, aber nicht vollständig verzehrt wird. *Harn* reagirt *alkalisch*.

---

(1) Vgl. Zietzschmann : *Ueber die Vergiftung durch salpetrigsaure Salze*. Diss., Halle, 1903.

giebt mit Diphenylamin Blaufärbung, mit Jodkaliumkleister + Schwefelsäure Violettfärbung.

24. VII. 12 h. 5'. Es werden 0,3 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch mit etwas Zucker gereicht, davon jedoch nur 80 c.c. (= 0,16 Nitrit) verzehrt. Harn (45 c.c.) reagirt schwach alkalisch, giebt mit Diphenylamin schwache Färbung, mit Jodkaliumkleister, sowie mit ERDMANN's Reagenz « Bagdad » keine Reaktion.

4 h. Während des Nachmittags ist Erbrechen eingetreten. Harn reagirt alkalisch, giebt mit Diphenylamin, Jodkaliumkleister und « Bagdad » positive Reactionen.

6 h. 30'. Thier zittert und erscheint etwas matt.

25. VII. 10 h. 15'. Es werden 0,3 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch mit Zucker gereicht.

10 h. 40', ist alles verzehrt.

11 h. 15'. Thier liegt auf der Seite, kann sich nicht aufrecht halten, ist theilnahmlos, schreit kläglich. Athmung sehr beschleunigt, Schaum vor den Munde, Pupillen ad maximum verengt, Abgang von festem Koth.

11 h. 20'. Wiederholtes klägliches Schreien, Athmung sehr beschleunigt, Pupillen haben sich erweitert.

11 h. 25'. Thier schreit fortgesetzt und liegt auf der Seite. Athmung stark beschleunigt, Pupillen wieder enger.

11 h. 30'. Thier macht krampfhafte Greifbewegungen. Pupillen ad maximum erweitert, Athmung sehr erschwert. Krampfhaftes Zittern der linken vorderen Extremität, ab und zu einige tiefe röchelnde Inspirationen.

11 h. 35'. Der ganze Körper ist opisthotonisch gestreckt. Pupillen sehr weit. Athmung schnappend, sehr mühsam.

11 h. 40'. Tod.

Die Vergiftung, von der Darreichung der ersten Dosis an bis zum Eintritt des Todes gerechnet, hatte demnach eine Dauer von etwas über einer Woche, während welcher Zeit das Thier ca. 1,05 gr. *Natriumnitrit* (= 0,3 gr. pro Kilogr. Gewicht) zu sich nahm, und zwar wurden an den sechs ersten Tagen gleichmässig je 0,1 gr. gereicht, an den beiden letzten grössere Dosen (die grösste zu 0,3 gr.) gegeben.

Die *sofort nach dem Verenden* des Thieres vorgenommene Section ergab folgenden Befund :

Zunge schiefergrau verfärbt. Ohren und Nase sehr blass. Muskulatur braun, ebenso sämmtliche inneren Organe, Blut chokoladenfarben. Lungen auf der Oberfläche sehr blass, hellbraun, auf der Schnittfläche sepiafarben. Ränder schaumhaltig, emphysematös aufgetrieben. Herz enthält dunkelbraunes Blut, das im Spektroskop den charakteristischen Methämoglobinstreifen zeigt. Leber dunkelbraun, beinahe schwarz, an der Oberfläche unregelmässige hellgelbe Inseln. Zupfpräparat zeigt unter dem Mikroskop zahlreiche Fettkugeln. Milz braun. Magenschleimhaut etwas geschwellt, blass, sonst ohne Besonderheiten. Darmschleimhaut sehr blass, an zahlreichen Stellen Ecchymosen von hellbrauner Farbe, Mesenterialgefässe tief dunkelbraunschwarz. Nieren : Gefässe der Kapsel sehr deutlich hellblau hervortretend, Rinde zeigt geringe Verfettung, dunkelbraun. Marksubstanz hellbraun. In der Blase gelber trüber Harn. Sämmtliche Reaktionen auf Nitrit (und Nitrat) negativ.

IV. — *Hund*, 7410 gr.

24. VII. 10 h. 20'. Dem Thier werden 0,2 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde in den Magen gebracht.

10 h. 35'. Läuft unruhig im Käfig umher.

10 h. 40'. Legt sich auf die Seite; Athmung etwas beschleunigt.

6 h. Der gelassene Harn reagirt alkalisch.

Reaktion mit Diphenylamin: positiv.

» » Jodkaliumkleister: negativ.

» » « Bagdad »: negativ.

25. VII. 10 h. 40'. Das Thier erhält 2,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde.

10 h. 45'. Erbrechen einer gallig gefärbten schaumigen Flüssigkeit.

11 h. Thier ist sehr unruhig, stöhnt zuweilen leise, legt sich von einer Seite auf die andere, wimmert. Athmung beschleunigt.

11 h. 10'. Thier unruhig, wimmert kläglich.

11 h. 15'. Abgang von Harn, Thier sehr unruhig, heult laut.

11 h. 20'. Thier liegt ruhig da, Athmung sehr beschleunigt.

11 h. 35'. Thier heult kläglich.

11 h. 45'. Es kann sich nicht recht auf den Beinen halten, taumelt wie schwindlich hin und her. Zunge grau.

3 h. 30'. Thier hat sich anscheinend völlig erholt, frisst mit gutem Appetite. Harn alkalisch, Reaktionen mit Diphenylamin positiv, mit Jodkaliumkleister und « Bagdad » negativ.

26. VII. Das Thier ist wieder ganz munter. Harn alkalisch, Reaktionen wie oben.

10 h. 30'. Das Thier erhält 2,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde.

10 h. 35'. Erbrechen reichlicher Speisereste.

10 h. 50'. Erbrechen. Thier wimmert, liegt auf der Seite. Athmung sehr beschleunigt, keuchend.

11 h. Zunge schiefergrau. Thier kann sich nicht auf den Beinen halten, taumelt wie betrunken hin und her, hat das Coordinationsgefühl verloren: Beine bleiben in ungewöhnlichen Stellungen liegen.

11 h. 5'. Zittern in allen Gliedern. Nadelstiche oder Quetschungen an den empfindlichsten Stellen lösen weder Schmerzensäusserungen noch sonstige Reaktionen aus. Das aus den Stichwunden ausfliessende Blut ist von dunkelbrauner Farbe.

11 h. 10'. Klonischer Krampf der rechten vordern, dann tonischer Krampf beider vorderen Extremitäten, der sich allmählich löst. Athmung viel langsamer als vorher.

11 h. 15'. Opisthotonus. Athmung unregelmässig, periodisch.

11 h. 20'. Wiederholte allgemein-tetanische Anfälle mit starkem Opisthotonus.

11 h. 22'. Nach einigen schnappenden Athemzügen tritt der Tod ein.

Im Ganzen wurden demnach hier 4,2 gr. Natriumnitrit gegeben: von der ersten Dosis à 2,0 gr. (= 0,27 gr. pro Kilogr. Gewicht) erholte das Thier sich wieder, während die zweite, tags darauf gereichte in knapp einer Stunde den Tod herbeiführte.

Sektion *gleich nach dem Tode*: Muskulatur normal gefärbt. — Lungen hellbraun,

Ränder emphysematös, an der Oberfläche einige begrenzte Ecchymosen. — Im Herzen dunkelbraunes Blut, das im Spektroskop den typischen Methämoglobinstreifen zeigt. — Leber stark braun, an der Oberfläche einzelne Blutergüsse und hellere Stellen. — Milz dunkelbraunroth. — Magen enthält eine reichliche Menge schaumiger Flüssigkeit. — Schleimhaut in toto geschwellt, im Fundus dunkelbraunroth verfärbt. Cardia und Pylorustheil dagegen blass. — Dünndarm zeigt durchweg dunkelbraune Flecken, die im Dickdarm allmählich verschwinden, so dass im untersten Abschnitte die Schleimhaut blass, ohne Blutaustritte. — Nieren : Rinde dunkelbraun, Mark blass, Oberfläche pflaumenblau mit einzelnen scharf begrenzten runden weissen Fleckchen. — Blase enthält trüben Harn, Reaktionen auf Nitrit negativ. Die arteriellen Gefässe sämmtlich dunkelbraun, chokoladefarben.

V. — *Katze*, 2550 gr.

1. VIII 10 h. 25'. Dem Thier werden 4,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser per Schlundsonde nicht ohne Schwierigkeit eingeführt.

10 h. 35'. Das Thier schreit einigemale kläglich. Athmung sehr beschleunigt, klarer Speichel vor dem Maule, zuckende Bewegungen (Greifbewegungen).

10 h. 40'. Athmung keuchend mit einzelnen tiefen Inspirationen, an Cheyne-Stokes erinnernd. Heftigste krampfhafte Bewegungen aller Extremitäten. Abgang festen Kothes, Thier jammert kläglich.

10 h. 43'. Sehr erschwerte Athmung, reichlich klarer Chordaspeichel.

10 h. 45'. Tetanus der hinteren Extremitäten. Leib in Kolikstellung. Tod.

Dauer der Vergiftung nach einer einmaligen Dosis von 4,0 gr. Natriumnitrit : 20 Minuten.

Sektion gleich nach dem Tode.

Alles Blut dunkelbraun. Lungen : rechte Lunge in allen drei Lappen tief dunkelbraun-violett verfärbt. (Es scheint also ein Theil der Salzlösung in die Lunge gerathen zu sein), Ränder heller, zum Theil ganz blass und emphysematös. Linke Lunge viel blasser als die rechte, Ränder stark emphysematös; in der Trachea schaumige Flüssigkeit. Leber hellgelb, nur am unteren Rande stellenweise braun gefärbt. *Sie ist im Zustande einer hochgradigen Verfettung, bietet stumpfspitzen Gegenständen nur wenig Widerstand. Das mikroskopische Bild weist nur Fettkugeln auf, Leberzellen sind überhaupt nicht vorhanden.* Nieren : Pyramiden dunkelbraun, Rinde etwas heller. Magenschleimhaut in toto geschwellt, Cardia geröthet, Fundus etwas blasser, auf der Höhe der Schleimhautfalten einige Blutaustritte *Pylorus stark dunkelroth verfärbt, wie angeätzt.* Darm : der an den Pylorus grenzende Theil zeigt auf ausgedehnten Strecken stark geröthete Partien, weiter nach abwärts nichts Bemerkenswerthes.

VI. *Kleine Katze*, 1550 gr.

4. VIII. 4 h. 27'. Dem Thier werden 3,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser per Schlundsonde ohne jede Störung eingeführt.

4 h. 30'. Das Thier schreit einigemale und erbricht wässrige Flüssigkeit in reichlicher Menge. Während zuvor das Thier sehr munter war, verkriecht es sich jetzt in eine Ecke und erscheint sehr matt und krank. Nach wiederholten starken Würgbewegungen tritt erneutes Erbrechen reichlicher Massen von wässrig-schleimiger Flüssigkeit ein.

4 h. 33'. Das Thier heult kläglich, Athmung sehr beschleunigt. Das Thier kann sich nicht mehr aufrecht halten, schreit ununterbrochen, legt sich dann auf die Seite und wird stiller. Greifbewegungun der linken vorderen Extremität, Pupillen sehr weit.

4 h. 37'. Sehr beschleunigte Athmung mit einzelnen tiefen Inspirationen.

4 h. 39'. Athmung wird langsamer, Thier wimmert leise.

4 h. 40'. Athmung sehr erschwert, Thier schnappt nach Luft. Krampfhaftes Zusammenziehen des Körpers. Tod.

Dauer der Vergiftung nach einer Gabe von 3,0 gr. Natriumnitrit: 13 Minuten.

Sektion sofort nach dem Verenden :

Arterielles Blut in allen Theilen des Körpers dunkelbraun. Lungen blass, hellbraun, mit einzelnen abgegrenzten Blutaustritten an der Oberfläche; Ränder emphysematös. Leber im Zustande der Verfettung, blass-gelblich verfärbt, mit einzelnen dunkelbraunen Stellen (Blutaustritte). Mikroskopisches Zupfpräparat zeigt eine Anzahl von Fetttropfen bei geringer Anwesenheit von Leberzellen. Magenschleimhaut geschwellt, die Höhe der Falten im Fundus durch dunkelbraune Blutaustritte verfärbt. Darmschleimhaut geschwellt, sonst nichts Bemerkenswerthes, namentlich fehlen Blutaustritte, die jedoch an der Milz vorhanden sind. Nieren hellbraun verfärbt.

Schliesslich will ich zum Vergleich, namentlich mit den Versuchen I, V und VI, noch zwei *Ammoniakvergiftungen* an der Katze mittheilen, welche rapider verliefen, als es in Versuch II der Fall war.

VII. *Katze*, 2720 gr.

18. VI. 5 h. 15'. Dem Thier werden 10 c.c. einer 15 proc. *Ammoniaklösung* per Schlundsonde ohne wesentliche Schwierigkeit eingeführt.

5 h. 25'. Wiederholtes Erbrechen, anfangs blutgestreiften Schleimes, später auch bräunlich gefärbten Mageninhalts.

5 h. 30'. Das Thier liegt auf der Seite : hochgradige Dyspnoë, von Zeit zu Zeit Würgbewegungen, die Athmung wird immer frequenter, fliegend, unzählbar.

6 h. 35'. Das Thier richtet sich etwas auf, legt sich dann auf den Bauch. Speichelfluss; heisere Schreie werden ausgestossen.

6 h. 37'. Das Thier führt krampfhafte Bewegungen aus, läuft in gezwungenen Drehbewegungen sehr schnell einigemale im Käfig umher, fällt wieder auf die Seite.

6 h. 40'. Klonische Partialkrämpfe, namentlich der rechten Hinterpfote, Kratzbewegungen. Pupillen enorm weit.

6 h. 41'. Allgemeine heftige klonische Krämpfe der Körper- und Gesichtsmuskeln. Pupillen kontrahiren und dilatiren sich abwechselnd, die Bulbi werden gerollt. Heisere Schreie.

Jedoch erholt sich das Thier etwas, und erst am folgenden Tage (19. VI) tritt Vormittags der Tod ein.

Sektion wenige Stunden später :

Magen und zum Theil auch Oesophagus, sowie der erste Anfang des Duodenums stark geschwellt, tiefroth durch Imbibition von gelöstem Blutfarbstoff. Der übrige Darm

zeigt ausser mässiger Schwellung der Schleimhaut und leichter Röthung der Dickdarmmucosa nichts Besonderes. In der Bauchhöhle erhebliche Mengen lackfarbenen Blutes. Die dem Magen anliegenden Organe, und zwar gerade in den demselben benachbarten Flächen, sind stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Leber, besonders im linken Lappen und an der unteren Fläche stark verfettet, consistenzlos. Die Lungen in den untersten Theilen hochroth, hypostatisch und entzündet. Nieren bräunlich verfärbt, beginnende Verfettung. Im Herzen flüssiges lackfarbenes Blut.

VIII. — *Katze*, 3020 gr.

5 h. 12'. Dem Thiere werden *nach eintägigem Hungern* 10 c.c. einer 15 proz. *Ammoniaklösung* per Schlundsonde ohne wesentliche Schwierigkeit eingeführt.

5 h. 15'. Viel blutig gefärbter Schleim entfliesst dem Maule oder wird heraus gewürgt. Kein eigentliches Erbrechen, reichlich Harn und fester Koth entleert. Das Thier springt wüthend gegen die Wände des Käfigs, stösst krampfhafte heisere Schreie aus.

5 h. 25'. Das Thier fällt um, es treten Krämpfe ein, anfangs mehr partial. Athmung schwer alterirt, mühsam, dyspnoisch.

5 h. 32'. Heftige Krämpfe von klonisch-tonischem Charakter werden allgemein. In einem lange anhaltenden Anfall der Art geht das Thier zu Grunde.

Sektion erst am folgenden Tage.

Anätzung der Mund- und Zungenschleimhaut. Im Magen und der unteren Hälfte des Oesophagus, sowie im Beginn des Duodenums die Schleimhaut stark geschwellt, gleichmässig tiefroth durch Imbibition von gelöstem Blutfarbstoff, auf der Höhe der Falten schwarzroth, mit einzelnen stärkeren hämorrhagischen Herden. Lungen hypostatisch, untere Lappen hochroth, entzündet, theilweise ödematös. Leber dunkelrothbraun, blutreich, Nieren blutreich, sonst an den Bauchorganen, dem rapiden Verlaufe entsprechend, nichts wesentliches zu bemerken.

N. B. Die starke Ammoniaklösung kam hier in den *völlig leeren Magen!* Dass etwa beim Einführen der Lösung irgendwie erheblichere Mengen in die Luftwege gelangt waren, liess sich nicht nachweisen.

Fassen wir die vorliegenden Beobachtungen etwas näher in 's Auge, so muss ich zunächst die eingangs ausgesprochene Behauptung wiederholen, dass *die Vergiftung durch Alkalinitrite wissenschaftlich zu den allerinteressantesten zählt.* Zunächst schon durch die erstaunliche Rapidität, mit der sie trotz des sehr bald eintretenden Erbrechens sich vollzieht. Wieviel *anorganische* Gifte giebt es denn, die *in den Magen* gebracht *binnen ca. 15 Minuten tödten?!*

Man könnte wohl die Frage aufwerfen, ob es überhaupt ein zweites giebt(1); denn die Tödtung geschieht durch Allgemeinwirkung und nicht

(1) Von dem wohl noch intensiver, aber ganz analog wirkenden *Hydroxylamin* sehe ich dabei ab. Im übrigen ist freilich die ganze Frage so zu sagen eine rein akademische.

etwa wie bei Aetzgiften, in erster Linie durch Zerstörung der Bauchorgane. Mir ist kaum noch ein *anorganisches* Gift bekannt, das — wenn auch in überletaler Dosis — in den Magen einer Katze oder eines Hundes gebracht in einer Viertelstunde tödtet. Das Alkalinitrit wird also in wenigen Minuten resorbirt, und seine Reduktion vollzieht sich im lebenden Organismus augenscheinlich mit der Promptheit und Sicherheit eines Reagenzglasversuches. Es giebt wohl kaum einen Reduktionsvorgang im lebenden Thierkörper, der sich mit solcher Rapidität vollzöge wie dieser. Der Beweis dafür ergiebt sich aus der Schnelligkeit und Intensität der Methämoglobinbildung im Blute und aus dem fast vollständigen Verschwinden des Nitrits als solchen. Wir kommen auf diesen letzteren Punkt noch zurück.

Was ist nun aber bei der Nitritvergiftung das eigentlich wirksame Agens? Das Ion-NO_2 als solches sicher nicht; denn das persistirt ja gar nicht, vielmehr in erster Linie der *active Sauerstoff* und erst in zweiter die Reduktionsprodukte, von denen doch eigentlich, abgesehen vom Hydroxylamin als Zwischenprodukt, nur das *Ammoniak* in Frage kommen kann. Von einer reinen Ammoniakvergiftung kann selbstverständlich keine Rede sein, aber andererseits stimmt die Vergiftung mit der Ammoniakvergiftung per os doch auf so manchen Punkten überein. Zunächst was die Veränderungen im *Magen* und in der *Leber* anlangt. Mag auch in meinem ersten Versuche der Umstand, dass das Präparat alkalisch reagirte, die örtliche Wirkung verstärkt und dazu beigetragen haben, dass die Reduktion zu Ammoniak schon im Magen reichlicher erfolgte: die an Ammoniakwirkung erinnernde Magenaffection fehlt doch auch in den übrigen Versuchen nicht. Das heisst, in dem Falle von langsamer Vergiftung (Versuch III) ist sie kaum wahrnehmbar, und überhaupt nur dann vorhanden, wenn relativ grosse Mengen des Nitrits auf einmal in den Magen gelangt sind. Das ist wohl begreiflich, da kleinere Mengen augenscheinlich so rasch resorbirt werden, dass zu ihrer Reduktion innerhalb des Magens keine Zeit mehr vorhanden ist. Es müssen immerhin schon einige Gramme Nitrit in den Magen gebracht werden, um dort soviel Ammoniak herzugeben, als zu einer intensiveren Lokalwirkung erforderlich ist. Gerade diese Erfahrung spricht dafür, dass es nicht das Nitrit selbst, sondern sein Reduktionsprodukt ist, das die örtlichen Veränderungen im Magen erzeugt. Von örtlicher Ammoniakwirkung kann wohl erst dann die Rede sein, wenn vorhandene Magensäure überneutralisirt worden, aber das wird hier ja schon durch das gleichzeitig vorhandene Na bewerkstelligt.

Auf Ammoniakwirkung lässt ferner die bei der Nitritvergiftung fast konstant zu beobachtende *Leberverfettung* schliessen. Freilich gilt es hier in der Schlussfolgerung doppelt behutsam zu sein; denn einmal kommen Andeutungen von Leberverfettung auch bei nicht vergifteten Thieren, die lange in der Gefangenschaft gehalten werden, namentlich bei Katzen, nicht so selten vor. Indess ist in den obigen Versuchen die Erscheinung doch eine zu konstante, um nicht mit der Vergiftung in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden zu müssen. Sodann aber ist, wie schon oben bemerkt, Verfettung der Leber bekanntlich eine bei recht verschiedenartigen Vergiftungen zu beobachtende Theilerscheinung. Die letztere tritt hier aber so rapid ein, dass man annehmen darf, das Gift sei in flüchtiger Form direct aus dem Magen in die Leber eingedrungen. Das könnte nun entweder im Magen frei gewordene salpetrige Säure sein, die erst in der Leber reducirt wird, oder durch Reduction bereits im Magen gebildetes Ammoniak. Diese Alternative lässt sich vorläufig wohl nicht mit voller Sicherheit entscheiden, zumal Leberverfettung sowohl bei Säure- wie bei Alkalivergiftungen auftreten kann.

Eine weitere Frage ist nun die, ob auch bei den Allgemeinerscheinungen der Nitritvergiftung eine Ammoniakwirkung theilweise mit im Spiele sein kann. Dass in erster Linie der *aktive Sauerstoff* als das wirksame Agens anzusehen ist, kann kaum einem Zweifel unterliegen; d. h. die Nitrite gehören, wie wohl allgemein anerkannt ist, zu den *unmittelbar oxydirenden* Giften. Aber es erhebt sich hier, wie in so manchen analogen Fällen, zuvörderst die Frage, wie weit die allgemeinen Vergiftungserscheinungen bei Lebzeiten unmittelbar oder erst mittelbar, d. h. infolge directer Blutalteration, hervorgerufen werden.

In dieser Hinsicht möchte ich mich nun unbedingt der Auffassung von BINZ(1) anschliessen, wonach die Affection des Nervensystems bei der Vergiftung grossentheils als eine *directe* Wirkung des Nitrits anzusehen ist; denn BINZ hat ein typisches Bild reiner Gehirnnarkose in Fällen zu konstatiren vermocht, in denen der Streifen des Methämoglobins im Blutspektrum noch gar nicht erkennbar war, und wir haben diese Beobachtung bei unseren Versuchen bestätigen können. A priori ist es auch gewiss wahrscheinlich, dass ein starkes chemisches Agens die Nervenzellen eher direct, als auf dem Umwege der Blutalteration beeinflussen wird, und es sprechen auch so manche Beobachtungen dafür, dass ein bloses Vorhandensein von Methämoglobin im lebenden Blute an sich

(1) BINZ : Virchow's Archiv, Bd. 113. 1888, S. 1 ; Bd. 118, 1889. S. 121.

noch keine schweren Störungen des Allgemeinbefindens zu bewirken braucht.

Seit der genaueren Erforschung der Kohlenoxydvergiftung besteht immer noch eine gewisse Neigung, bestimmte Vergiftungen (conf. Schwefelwasserstoff, Blausäure, etc.) als sogenann e Blutvergiftungen anzusehen, und auf solche zurückzufühen. Das ist aber, wie schon wiederholt und einwurfsfrei festgestellt worden, eine unrichtige Auffassung. Namentlich ist es durchaus unzulässig, einen solchen Schluss aus dem Umstande zu ziehen, dass das im Reagenzglase mit dem betreffenden Gift behandelte Blut direkte Veränderungen erleidet; denn sonst müsste man die Vergiftung durch Alkohol, Chloroform, Aether, Phenol, etc. etc. ebenfalls als Blutvergiftung ansehen (1).

Bei der Nitritvergiftung liegt nun freilich die Sache insofern anders, als hier die directe Blutalteration schon bei Lebzeiten eintritt und sich verhältnissmässig rapide zu entwickeln pflegt. Indess erstens ist sie bei Thieren, die nach grösseren Gaben am schnellsten sterben, am wenigsten ausgebildet, was mit voller Sicherheit gegen die obige Auffassung spricht, und zweitens müsste die Nitritvergiftung, beruhte sie lediglich auf Methämoglobinbildung im Blute, mit der Vergiftung durch *Kaliumchlorat,* obschon auch diese nicht ausschlieslich auf der Blutalteration zu beruhen braucht, annähernd identisch sein. Das ist nun aber keineswegs der Fall: einmal verläuft die Vergiftung durch Kaliumchlorat im allgemeinen viel protrahirter, mehr subakut, und ausserdem gehen bei dieser, wenn sie nicht, was seltener vorkommt, in wenigen Stunden tödtet, zahlreiche Blutkörperchen zu Grunde, bilden Niereninfarkte und Harnsedimente und verstopfen die Harnkanälchen, so dass der roth- bis schwarzbraune Harn immer spärlicher wird bis zur Anurie und urämische Erscheinungen eintreten. Von alledem ist bei der Nitritvergiftung nicht die Rede, der

---

(1) Das stärkste in dieser Hinsicht leisteten neuerdings die freilich für toxikologische Fragen nicht kompetenten Chemiker BERGELL und PSCHORR (Zeitschr. für physiolog. Chemie, Bd. 38, S. 16), welche den Werth der wichtigen Entdeckung VAHLEN's, wonach einem dem Morphinmoleküle nahe stehenden Phenanthrenderivate (Epiosin) morphinähnliche Wirkungen zukommen durch den Einwurf zu verringern suchten, die narkotischen Wirkungen seien Folgen einer Methämoglobinbildung im Blute. Indess treten jene Wirkungen bei Warm- und Kaltblütern ein, ohne dass sich eine Spur von Methämoglobin im lebenden Blute nachweisen liesse, und der Umstand, dass das im Reagenzglase mit Epiosin versetzte Blut unter Methämoglobinbildung alterirt wird, ist für die Deutung jener Vergiftung völlig belanglos, wie VAHLEN unzweideutig bewiesen hat.

Harn wird im Gegentheil reichlicher abgesondert und bleibt bis auf eine eventuelle alkalische Reaktion normal. Bei protrahirter Nitritvergiftung ist zwar die Methämoglobinbildung schon hochgradig genug, aber solche Grade von Schwarzfärbung des gesammten Körperinnern, wie sie z. B. schon nach 10-stündiger Kaliumchloratvergiftung bei Katzen etc. vorkommt, habe ich bei jener doch nicht beobachten können. Immerhin wird man die Möglichkeit einräumen müssen, dass auch bei der Nitritvergiftung die direkte Blutalteration nicht ohne Einfluss auf das Gesammtbefinden, die Athmung etc. zu sein braucht. In noch höherem Grade könnte das bei Vergiftungen durch Einathmung freier salpetriger Säure der Fall sein, zumal bei dieser Art der Vergiftung die Alkalität des Blutes unmittelbar verringert wird, was für den Gesammtorganismus jedenfalls nicht gleichgiltig ist. Wenn nun aber auch die bei der Nitritvergiftung eintretenden Allgemeinerscheinungen zumeist auf eine directe Beeinflussung des Nervensystems durch das Gift zurückzuführen sind, so fragt es sich doch ob nicht die Reductionsprodukte des Nitrits, speciell das Ammoniak, eventuell zu der Gesammtwirkung beizutragen im Stande sind.

Die bisherigen Beobachtungen, mit Einschluss der unsrigen oben mittgetheilten, zeigen, dass bei einem Theil der vergifteten Warmblüter Erscheinungen von Anästhesie, Narkose, Somnolenz, Apathie etc. eintreten; bei einem anderen Theil dagegen (cf. vor allem unseren Versuch I) von vorneherein die allerheftigsten Convulsionen. BINZ weist bereits darauf hin, dass es die mässigen Gaben sind, die das erstere, die starken Dosen, die das letztere veranlassen. Dass ein Gift in kleineren Mengen Abschnitte des centralen Nervensystems lähmt, in grösseren Gaben andere Abschnitte desselben heftig erregt, wäre zwar nicht undenkbar, doch immerhin merkwürdig. Viel leichter liesse sich der Sachverhalt begreifen, wenn das krampferregende Gift eben ein anderes wäre als das narkotische, und da liesse sich in Bezug auf das erstere nur an die Reduktionsprodukte des Nitrits, vor allem an das Ammoniak denken, dessen krampferregende Wirkung bekannt ist. Nach kleineren, aber immerhin letalen Dosen des Nitrits treten Convulsionen, wenn überhaupt, nur als Terminalerscheinung (Erstickungskrämpfe) ein; bei Kaninchen scheinen sie sogar vollständig zu fehlen (MASOIN), während hier die vasomotorischen Lähmungen stark hervortreten. Dagegen stellen sich nach grösseren Dosen die Convulsionen von vorneherein als selbständige Vergiftungserscheinung ein (cf. oben Versuche I, V und VI). Das ist wohl erklärlich, wenn man erwägt, dass vom Ammoniak immerhin schon beträchtlichere Mengen erforderlich sind, um vom Blut aus krampferregend zu wirken. Freilich

ein zwingender Beweis dafür, dass bei akutester Nitritvergiftung wie im Magen etc. so auch vom Blute aus das Ammoniak als toxisches Agens mitwirkt, ist noch nicht geliefert. Da indess das Alkalinitrit zweifelsohne tödtet, indem es reducirt wird — welcher Vorgang sehr wohl innerhalb der Nervenzellen sich abspielen kann — so ist nicht recht einzusehen, warum nur der aktive Sauerstoff wirken und nicht auch das Reductionsprodukt an der Wirkung participiren soll.

Man könnte ja daran denken, bei den vergifteten Thieren quantitative Ammoniakbestimmungen im Harn auszuführen, aber erstlich spielen sich gerade diese akutesten Nitritvergiftungen äusserst rapide, binnen 15 Minuten ab, zweitens wäre mit dem Nachweis, dass der Harn etwas ammoniakreicher wird, auch nicht viel gewonnen, und endlich wissen wir ja, dass das Ammoniak aus dem Blute keineswegs als solches in den Harn überzugehen braucht.

Dass das Alkalinitrit im lebenden Organismus sehr rasch und unter Umständen nahezu vollständig reducirt wird, ist sicher bewiesen; einmal durch die Thatsache der oxydativen Wirkung (Methämoglobin) und sodann durch den Umstand, dass die salpetrige Säure des Nitrits fast völlständig im Körper verschwindet (*Spiegel-Röhmann*).

Wir haben bei unseren Versuchen auch auf diese letztere Frage Bedacht genommen, und konnten nur im III. Versuche (bei wiederholter Zufuhr kleinerer Nitritmengen) hie und da Spuren von salpetrigsauren Verbindungen im Harn nachweisen. In der Regel fielen die Reaktionen auf Nitrite negativ aus, in dem der Leiche entnommenen Harn stets. Dagegen fanden sich wiederholt (nicht immer) Spuren von Nitraten, die also durch Oxydation eines geringen Theiles des Nitrits entstehen (*Röhmann*). Allerdings verursacht der qualitative Nachweis des Nitrits im Harn einige Schwierigkeit : er ist nur dann als gelungen anzusehen, wenn ausser der Reaktion mit *Diphenylamin* auch eine der für das Nitrit allein spezifischen Reaktionen positiv ausfällt. Fallen letztere negativ aus, die mit Diphenylamin dagegen positiv, so kann man nur auf die Anwesenheit von Nitraten schliessen.

Die bekannteste Reaktion auf Nitrite ist die mit *Jodkalium-Stärkekleister* in mit Schwefelsäure angesäuerter Lösung : Nitrite geben unter diesen Umständen unmittelbare Blaufärbung, während es bei Nitraten erst noch eines gleichzeitigen Reductionsvorganges bedarf. Natürlich muss dabei die Anwesenheit sonstiger Oxydationsmittel (H_2O_2, Eisenoxyd, Jodsäure, etc.) ausgeschlossen sein.

Nach Fresenius lässt sich noch die Anwesenheit von einem Millionstel

Nitrit in Wasser erkennen, wir machten beim Vermischen gleicher Volumina wässriger Na-nitritlösung mit angesäuertem Jodkaliumkleister die folgenden Beobachtungen, und zwar in nicht verdunkelten Röhrchen :

NITRIT : WASSER	REAKTION
1 : 500	tiefblaue Färbung.
1 : 5000	desgleichen.
1 : 50000	hellblaue Färbung.
1 : 250000	deutliche, sehr hellblaue Färbung.
1 : 500000	eben noch wahrnehmbare Färbung.

Leider verhält sich nur der Harn anders als reines Wasser : die Farbe des Harnes und die Gegenwart gewisser Substanzen verdeckt die *schwache* Blaufärbung oder hebt sie, falls im ersten Augenblick entstanden, sehr rasch wieder auf. Ist daher die Nitritmenge im Harn keine zu minimale, so kommt man mit mässig verdünntem Harne noch eher zum Ziele als mit unverdünntem. Der Ersatz des Jodkaliumkleisters durch Jodzinkstärkelösung scheint, soweit es sich um Harn handelt, keine besonderen Vorzüge zu gewähren, zumal in jener Lösung, namentlich durch Einfluss des Lichtes, spontane Zersetzung und Blaufärbung eintreten kann.

Eine zweite, oben bereits erwähnte und sehr empfindliche Reaktion, nämlich die mit *Diphenylamin,* fällt leider für Nitrite wie Nitrate gleich positiv aus. Ihre Anwendung geschah in der Weise, dass der filtrirte Harn im Reagenzglase auf eine kleine Menge der Lösung von 0,01 gr. Diphenylamin im 100 c.c. conc. Schwefelsäure aufgeschichtet wurde, wobei das Auftreten eines mehr oder weniger dunkelblauen Ringes die Gegenwart der gesuchten Stoffe verrieth. Die Farbe verblasst wieder bei längerem Stehen. Auch bei dieser Reaktion ist die Abwesenheit anderer starker Oxydationsmittel Bedingung. Im Betreff der Schärfe der Reaktion in rein wässriger Na-nitritlösung machten wir die folgenden Beobachtungen :

NITRIT ZU WASSER	REAKTION
1 : 5000	tiefblauer Ring.
1 : 50000	desgl.
1 : 500000	blauer, sehr deutlicher Ring.
1 : 1000000	hellblauer Ring, langsamer entstehend.
1 : 5000000	ganz hellblauer Ring, sehr allmählich entstehend, aber deutlich erkennbar.

Demnach ist die Reaktion noch weit schärfer als die obige, und lässt noch 1/5 Millionstel Nitrit in reinem Wasser erkennen, aber auch hier

ist der Nachweis im Harn nicht so leicht als in rein wässriger Lösung.

Nitritreaktionen, die auf Gelbfärbung beruhen, sind natürlich für den Harn kaum brauchbar, wie die beiden von GRIESS angegebenen. Eine auf Rothfärbung beruhende, von H. ERDMANN(1) erfundene, ist in unseren obigen Protokollen als « Bagdad » bezeichnet worden.

Die Ausführung der Prüfung geschieht nach ERDMANN in folgender Weise : « 50 c.c. des zu prüfenden Wassers werden mit 5 c.c. einer salzsauren *Sulfanilsäurelösung* (2,0 krystallis. sulfanilsaures Natrium im Liter) versetzt und nach 10 Minuten etwa 0,5 gr. 1-*Amido*-8 *naphtol*-4-6-Disulfosäure in fester Form (als saures Alkalisalz) in Mischung mit Natriumsulfat zugegeben. Es tritt bei Anwesenheit von salpetriger Säure eine leuchtende bordeauxrothe Färbung ein, welche in einer Stunde ihre volle Intensität erreicht. »

Diese als sehr empfindlich bezeichnete Probe hat sich für den an sich schon gefärbten Harn nicht als sehr zweckmässig erwiesen, da eine ganz schwache Rothfärbung eben nicht mehr sicher erkennbar ist. Die Reaktion fiel zwar hie und da positiv aus, jedoch nicht in den Fällen, wo auch die anderen Reaktionen kein Resultat ergaben.

Es geht also auch aus unseren Beobachtungen hervor, dass von dem in den Magen reichlich eingeführten Natriumnitrit im besten Falle nur ein kleiner Bruchtheil unverändert, beziehungsweise in Nitrat verwandelt, in den Harn übergeht.

Auf Grund dieser Thatsache, sowie der Methämoglobinbildung im lebenden Blut darf der Satz : *das Alkalinitrit tödtet, indem es oder dadurch dass es reducirt wird,* wohl für erwiesen gelten. Dass bei rapider Tödtung — mehrere Gramme bei Hund oder Katze in den Magen — die Reductionsprodukte, speciell das Ammoniak, an der Wirkung participiren, kann wohl als wahrscheinlich erachtet werden. Im Uebrigen bleiben immer noch so manche theoretischen Fragen offen, die sich an die wissenschaftlich so interessante Vergiftung durch Alkalinitrit anschliessen.

Halle, im Juni 1903.

(1) H. ERDMANN : Berichte der deutsche chemische Gesellschaft, 1900, S. 210.

Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'Université de Gand et du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital civil.

Etude sur la Variole et la Vaccine

PAR LES DOCTEURS

H. DE WAELE
Assistant à l'Université
de Gand.

ET

E. SUGG
Directeur du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital civil.

Historique.

Les observations de Jenner avaient démontré d'une façon précise que la vaccination par le virus du *cow-pox* immunise contre le *small-pox* ou *variole*. Il en avait déduit le grand avantage qu'il y a à rejeter la méthode ancienne et relativement dangereuse de la *variolation*, pratiquée en Chine et, au 18e siècle, en Grèce, d'où elle avait été importée en Angleterre par Lady Wortley-Montagu, et à la remplacer par la vaccination au cow-pox, appelée depuis jennérienne.

Il en était arrivé à conclure à une parenté très étroite, voire même à l'identité de la variole, du cow-pox et du horse-pox (grease), ou mieux de leurs virus respectifs.

Néanmoins cette relation ne fut pas admise sans conteste et les trois quarts de siècle qui suivirent immédiatement la remarquable étude furent occupés par les discussions entre les *unicistes* et les *dualistes*, basées sur des observations cliniques et des inoculations empiriques.

La question sembla définitivement tranchée en 1865, dans le sens de la dualité, par la commission lyonnaise (Chauveau).

Une longue série d'efforts fut consacrée à la recherche, par les

méthodes bactériologiques, de l'agent infectieux de la variole, sans amener toutefois de progrès réels dans la question. Entretemps furent faites de nouvelles expériences par inoculations empiriques. La théorie uniciste, cette fois, reprit du terrain, s'imposa même peu à peu, de façon à être admise presque généralement aujourd'hui. Comme dit Nocard « l'identité » de la variole et de la vaccine est bien près d'être démontrée, mais cette » preuve expérimentale ne serait-elle pas donnée, qu'une même conclusion » s'imposerait encore : les deux infections sont très voisines et elles » procèdent d'une commune origine. »

Ceci nous autorise à réunir dans la bibliographie les données se rapportant aux deux questions connexes, d'autant plus que la plupart des auteurs s'en sont occupés simultanément.

Chauveau démontre en 1868 que le virus du vaccin est lié aux éléments corpusculaires.

En 1866, Coze et Feltz avaient signalé dans le sang de varioleux des microbes en chapelets et les retrouvent, en 1872, dans une vésicule variolique.

En 1872, également, le botaniste Cohn décrit, dans les pustules vaccinales, des microcoques qui se multiplient en chambre humide et qui se présentent alors en amas et en chaînes : il confond manifestement ce qui plus tard devait s'appeler des staphylocoques et des streptocoques.

Klebs (1879) décrit dans les vésicules varioliques et dans le vaccin des microcoques qu'il interprète comme spécifiques et qu'il croit retrouver disposés en tétrades dans le mucus laryngé d'un varioleux.

Weigert (1874), Cornil et Babès (1883) montrent des microcoques logés dans le corps muqueux de la papule variolique.

En 1883 Koch et Feiler isolent du vaccin diverses espèces de microcoques et essayent avec la culture de deux de ces espèces des inoculations sur l'homme, sans résultats.

Dougall, en 1886, obtient avec le vaccin des cultures de microcoques qui reproduisent faiblement et incomplètement les lésions vaccinales chez l'homme, mais ces cultures contiennent des espèces microbiennes différentes.

Quist, en 1883, avait publié des résultats analogues.

Guttmann, en 1886 et 1887, applique le premier la méthode des cultures en milieux solides au contenu des vésicules et pustules varioliques. Il y trouve, ainsi que dans la varicelle, des microcoques divers qu'il conclut être des races diverses de staphylocoques.

Barreggi (1886) trouve aussi des microcoques dans le vaccin mais ne parait pas avoir eu des cultures pures.

Marotta (1886) trouve dans une pustule variolique un microcoque en tétrade qui, en culture, paraît être un staphylocoque et qui aurait donné chez le veau des pustules vaccinales.

Voigt étudie en 1885 et 1887, par la méthode des plaques, le vaccin animal. Il isole des microcoques divers et essaie avec des cultures pures en gélatine des inoculations, dont une aurait été positive.

M. Schulz (1887) signale un fait curieux, que nous expliquerons dans le cours de notre travail : il peut arriver que le vaccin ne donne pas de cultures en gélatine, et cependant avec le liquide de condensation on peut obtenir des pustules chez le veau.

En 1887, aussi, paraît un travail important, celui de Garré ; cet auteur trouve dans le vaccin des microcoques à caractères distinctifs spéciaux, différents de ceux du staphylocoque, mais qui ne donnent que des résultats négatifs à l'inoculation. Dans 4 cas de variole, au stade d'invasion il recueille du sang. Celui-ci, ensemencé en des milieux différents, se montre stérile. A l'autopsie de trois de ces cas, il prélève le contenu de quelques vésicules, en y pénétrant par en dessous, du côté dermique, et obtient des cultures pures de streptocoques : celles-ci ne vécurent que deux semaines. A l'une de ces autopsies il retire, du rein et de la rate, du streptocoque pur également. Dans un phlegmon de la cuisse il retrouve encore du streptocoque. Il croit toutefois qu'il s'agit d'infections complémentaires.

Tenholt (1887) isole de la lymphe vaccinale diverses espèces de microcoques (staphylocoques), deux bacilles et deux levures.

Hlava (1887) trouve dans les pustules varioliques divers microcoques (staphylocoques).

C'est en 1887 que v. d. Loeff et L. Pfeiffer arrivent séparément, à défaut de résultats satisfaisants avec les microbes isolés des pustules de variole, à des conclusions tendant à chercher le virus de la variole et de la vaccine dans le groupe des sporozoaires (l'hématozoaire du paludisme avait été découvert en 1880).

Dès ce moment, il s'établit dans les recherches un double courant. Quelques auteurs suivent encore la voie ancienne et veulent arriver à la solution du problème par la découverte d'un microbe. L'autre voie, au contraire, semble attirer dans la direction nouvelle les chercheurs les plus nombreux.

Successivement apparaissent le travail confirmatif de Helfaut (1890) et une nouvelle étude de L. Pfeiffer (1891) ; en 1892 Guarnieri essaie de cultiver, sur la cornée du lapin, le sporozoaire supposé. Remouchamps (1893)

retrouve, comme Pfeiffer et v. d. Loeff, dans le sang de varioleux, des éléments qu'il croit pouvoir rattacher à un sporozoaire de la variole.

D'autre part en 1893, Massari et Ferroni mettent en doute la valeur de la nouvelle théorie. Mais d'autres travaux viennent appuyer les précédents : ce sont ceux de Piana et Galli Valerio (1894), Monti (1894), Clarke (1895), v. Sicherer (1895), Ogata (1895). En 1895 E. Pfeiffer contrôle au laboratoire de Bütschli les expériences de Guarnieri et de L. Pfeiffer. Il est beaucoup moins affirmatif que ceux-ci quant aux sporocystes.

La conception de la variole comme maladie à sporozoaire trouve aussi en Angleterre et en Amérique des défenseurs : Sternberg (1897), Reed (1898), et des adhérents : Copeman (1898).

La nouvelle théorie reste toujours contestée. En 1894 dans son traité « Histopathologie der Hautkrankheiten » Unna interprète les parasites décrits comme n'étant que des formes de dégénérescences cellulaires.

En 1897 Salmon, élève de Metschnikoff, les considère également comme des débris cellulaires, de même Hückel (1898).

En 1901 la théorie introduite par L. Pfeiffer est défendue de nouveau par Funck (1901), qui décrit un mode de culture du sporozoaire.

v. Wasilewsky (1901) reprend également le sujet et en 1902 Ishigami, au Japon, indépendamment de Funck, décrit aussi un mode de culture du parasite.

Dobrowsky (1903) se rapproche aussi de la théorie de Pfeiffer, mais ne retrouve pas les formations décrites comme sporoblastes.

Dans le même sens encore est la récente étude de Councilman.

Funck croit voir un argument décisif dans le fait qu'avec les corps qu'il interprète comme sporocystes, il a obtenu des inoculations positives : mais ces sporocystes (ou cellules épithéliales?) ne peuvent pas être considérés comme purs, bactériologiquement parlant; ils ont été glycérinés, et conservés à 37° pendant 5 à 6 jours. On ne peut donc pas exclure qu'il n'y adhérait pas des microcoques que l'effet de la glycérine a empêché de se multiplier dans ces conditions. (Nous revenons plus loin sur l'effet de la glycérine dans le vaccin.)

Enfin tout récemment un nouveau travail, dirigé directement contre la théorie des sporozoaires de la variole et du vaccin, vient d'être publié par Sikowsky. Cet auteur démontre l'inexactitude du rapport considéré jusqu'ici comme spécifique entre le vaccin et les corpuscules de Guarnieri dans la cornée du lapin; il les obtient également avec le vaccin chauffé, le sérum de lapin, la toxine diphtérique.

En général les partisans de la variole « maladie à sporozoaires » s'accordent à reconnaître aux microbes divers qui les accompagnent, un certain rôle, plus ou moins important dans la suppuration, mais toujours secondaire.

Revenons maintenant aux recherches où l'attention a continué à être dirigée sur les microorganismes que l'on trouve dans la vaccine et la variole.

Grigorijew en 1889 trouve un bacille qu'il suppose spécifique.

En 1890 Protopopow tire de cinq cas d'orchite varioleuse des streptocoques purs qu'il croit spécifiques, sans pouvoir en faire la démonstration.

En 1891 Crookshank décrit des microcoques. Copeman retire du vaccin, d'abord et surtout des staphylocoques, et exceptionnellement des streptocoques. Des cultures de ceux-ci donnent à un lapin une septicémie mortelle, à d'autres, après inoculation sous-cutanée, de petites taches que l'auteur ne croit pas pouvoir reconnaitre comme vaccinales.

Mark en 1891 et Nikolsky en 1892, décrivent chacun un bacille auquel ils attribuent un rôle étiologique important.

En 1892 Le Dantec signale que sur 12 autopsies de varioleux il trouva dans les organes 11 fois le streptocoque et que sur le vivant, une ponction du foie donna une culture pure de streptocoques. Mais cet auteur n'ose se prononcer sur la spécificité et croit plutôt à une infection accidentelle due au local où il opérait. En 1895 il revient sur ces résultats avec plus d'affirmation.

En 1893 Maljean étudie le vaccin et considère comme spécifique un microcoque disposé en diplocoque et en petits amas et qui aurait donné des inoculations positives.

D'autres auteurs, Ruete et Enoch, Besser, signalèrent des bacilles.

En 1894 Buttersack décrit, en observant le vaccin en préparations montées à sec, un organisme en réticulum qu'il croit particulier au vaccin et à la lymphe variolique.

Mais bientôt des travaux de contrôle faits par Dräer et par Landmann lui objectent le côté défectueux de sa méthode d'observation et attribuent les images décrites à des coagulations d'albumine qu'ils retrouvent dans tous les sérums.

En 1895, après des essais de culture, Wassermann prétend que le contenu des pustules varioliques reste stérile dans les divers milieux. Il ajoute que Koch lui communiqua avoir trouvé avec une certaine constance dans des vésicules de variole hémorragique, des streptocoques à l'état pur, mais qu'il attribue leur présence à des infections concomitantes.

Vagedes, en 1896, trouve des streptocoques dans le sang d'un enfant convalescent de la scarlatine et atteint de variole. Cet enfant serait mort de septicémie au 15e jour de la maladie. Chez un autre enfant, convalescent de rougeole et mort au 7e jour après l'éruption de variole, il trouve du streptocoque pur dans le sang et dans les vésicules jeunes; dans la gorge se rencontraient le streptocoque et le bacille de Löffler.

En 1898, San Felice et Malato, ayant eu l'occasion de faire l'autopsie de six varioleux, reprirent la question. Dans les pustules ils trouvent : le staphylococcus aureus (assez constant), le staphylococcus albus, un diplobacille, le bacille pseudo-diphtérique et le bacille coli. Ils injectent des émulsions de pustules à des chiens; quelques-uns meurent et on y retrouve le staphylococcus aureus, chez d'autres chiens il se développe des pustules à staphylocoques. Comme des souches de staphylococcus aureus, d'autres origines, ne leur donnent pas de résultats analogues, ils se prononcent pour la spécificité du staphylocoque aureus décrit par eux.

En 1895 paraît sur le vaccin un travail remarqué : celui de Landmann. Cet auteur étudie sur plaques d'agar glycériné les vaccins de plusieurs instituts et d'âges différents; il compte les colonies sur les plaques après un séjour de 48 heures à 37°.

Il prétend signaler le premier, pour deux échantillons de vaccin, la présence du *streptocoque*, pathogène pour la souris, et attribue à ce streptocoque les réactions inflammatoires d'allure plus ou moins érysipélateuse qui accompagnent parfois l'éruption vaccinale. Il insiste d'autre part sur la présence constante du staphylocoque dans le vaccin et pose le problème de la *keimfreie Lymphe*.

Il est regrettable que la table qui accompagne son travail ne mentionne pas l'âge absolu des vaccins, mais nous remarquerons, en renvoyant à ce sujet à nos recherches, que l'auteur trouve surtout les streptocoques dans les vaccins qui contiennent le plus d'organismes (25.000.000 et 2.500.000 par c.c.), c'est-à-dire les plus récemments récoltés.

Le travail de Landmann avait fourni un nouvel argument aux attaques des antivaccinateurs contre la loi de la vaccination obligatoire en Allemagne (1874).

Une commission officielle fut chargée de reprendre la question et publia en 1896 un rapport rédigé par Frosch. Toute relation de cause à effet est niée entre le contenu bactérien du vaccin et les inflammations secondaires à la vaccination; les bactéries trouvées ne seraient que des saprophytes banaux, le streptocoque n'aurait d'ailleurs pas été retrouvé.

La discussion engagée donna naissance à d'autres travaux.

Asher et Symansky (1898) ne trouvent pas de streptocoques dans le vaccin de Königsberg.

Deeleman, 1898, examine le vaccin de 39 instituts allemands par la méthode des plaques d'agar glycériné pour déterminer le nombre des colonies, et divers milieux pour en déterminer l'espèce. Il rencontre parfois le streptocoque, mais il constate que la pathogénité de celui-ci est faible vis-à-vis de la souris, du lapin et du cobaye. Il rattache certaines souches de ces streptocoques au streptococcus brevis qui se trouverait dans les matières fécales des veaux.

Kirchner (1897) évalue le nombre de bactéries contenu dans la lymphe recueillie à l'Institut vaccinal de Hanovre de février à août 1896. Il emploie des plaques de gélatine et les examine après 48 heures à 22°.

Dans la lymphe fraiche le nombre de colonies est illimité dans 2 cas et au dessus de 300.000 au c.c. dans un troisième. Ce nombre diminue rapidement et après 2 à 3 mois l'action de la glycérine a rendu ce chiffre très faible tandis que le vaccin est encore inoculable. Il trouve, comme organismes, des moisissures, des staphylocoques, jamais de streptocoques (ce qui peut s'expliquer par les conditions de la culture). L'injection de lymphe (quantité?) ne tue ni la souris ni le cobaye. Ces microorganismes ne sont pas pathogènes pour l'homme.

Dreyer (1898) étudie le vaccin de Weimar. Il y trouve souvent des streptocoques et même encore dans du vaccin âgé de quatre mois et gardé au froid.

L'injection sous-cutanée de vaccin à des souris et des cobayes donne fréquemment des abcès. Dans 7 de ceux-ci il retrouve du streptocoque pur. Mais le streptocoque retiré du vaccin par culture et repiqué en bouillon n'est plus pathogène après ces passages.

Avec des cultures pures de staphylocoques et de streptocoques tirés du vaccin, l'auteur fait des inoculations sous-cutanées à des souris et des scarifications sur bras d'homme. Ces essais sur l'homme sont faits sur un même sujet et l'auteur les reconnait comme peu concluants.

D'après les tableaux dressés par l'auteur, les streptocoques semblent en général un peu plus souvent pathogènes que les staphylocoques, les premiers donnant à la souris soit de petits abcès, soit la septicémie. Il n'y a pas toujours parallélisme entre la pathogénité chez la souris et la réaction produite sur le bras d'homme.

Leoni (1898) trouve déjà le staphylocoque à côté du virus vaccinal dans les plus jeunes pustules et croit qu'il n'est pas pratiquement réalisable de l'en séparer.

En 1897, KLEIN décrit dans le vaccin un bacille inoculable au veau, mais qui ne donne pas l'immunité vis-à-vis de la vaccine.

KENT et COPEMAN (1896) appellent l'attention sur un bacille, de même NAKANISCHI en 1900.

PFUHL (1899) suit la méthode de KIRCHNER et arrive à des résultats analogues. Trois fois il retrouve le streptocoque; trois fois une souris injectée avec du vaccin meurt; un de ces cas correspond à une lymphe qui contenait manifestement du streptocoque allié au staphylocoque.

En 1901 CALMETTE et GUÉRIN signalent des essais de culture dans la dernière partie d'une intéressante étude expérimentale sur le vaccin, et concluent qu'aucun des microbes cultivables du vaccin n'est susceptible de reproduire l'éruption vaccinale.

La technique bactériologique avait permis d'isoler et d'étudier les diverses espèces microbiennes que l'on peut rencontrer dans le vaccin et dans les manifestations varioleuses. Mais on voit par cette longue énumération bibliographique, peut-être encore incomplète, malgré nous, qu'on n'est arrivé qu'à des données trop peu constantes, voire même trop divergentes pour pouvoir en faire état dans un sens déterminé.

La méthode basée sur la constance d'un microbe déterminé dans des cas semblables, ainsi que sur l'analogie de la pathogénité de ces microbes quand on les inocule aux animaux, se montre donc insuffisante pour l'étude de la variole.

Les défenseurs de la théorie des sporozoaires non plus n'ont pu produire une démonstration satisfaisante..

Localisations du streptocoque dans la variole.

L'épidémie de variole qui a régné à Gand de septembre 1902 à juillet 1903 nous a fourni l'occasion de la présente étude. Nous l'avons commencée en décembre 1902 et elle s'étend sur tous les cas traités depuis ce moment à l'Hôpital civil de Gand, au pavillon des varioleux, soit actuellement 95 cas.

Ces 95 cas comprennent des individus d'âges très différents. De ceux-ci 27 sont morts. Ce chiffre de mortalité assez fort s'explique par ce fait que la moitié de ce total est fournie par des enfants très jeunes et non vaccinés (de 2 mois à 3 1/2 ans).

Le sang prélevé aseptiquement du cœur à l'autopsie de chacun de ces 27 sujets donne, à la culture, en milieux suffisamment alcalins, des streptocoques à l'état pur.

Comme on le voit par le tableau (page 214) où sont réunies ces données, il n'y a à cette règle que de rares exceptions. Ce sont les cas où l'autopsie a été faite tardivement : à côté du streptocoque on peut trouver alors le bacterium coli.

La quantité de ces streptocoques renfermée dans le sang est assez variable.

Dans presque tous les cas l'examen direct du sang frais, sous le microscope, permet de retrouver des microcoques, des diplocoques. Même dans trois cas particulièrement favorables (stade papulo-vésicules) nous avons pu voir des chaînettes de streptocoques de 4 à 8 articles.

L'étude de ce sang étalé sur lamelles, fixé et coloré au Gram, confirme ce qu'avait montré l'examen direct.

La figure 1 (Pl. I) est empruntée à une préparation de sang du cas 29 (enfant de 7 1/2 ans, mort au début du stade de vésicules confluentes).

L'ensemencement fait dans des conditions identiques avec ces sangs divers donne lieu à des cultures dont l'abondance est proportionnelle aux données fournies par l'examen direct du sang.

Le stade qui nous a paru donner les résultats les plus favorables est celui qui correspond aux papulo-vésicules. Une goutte de sang ensemencée en un tube de bouillon donne sûrement une abondante culture de streptocoques en 24 heures.

Au stade papule le nombre de streptocoques dans le sang n'est pas encore aussi grand, et après le stade vésicule il diminue de nouveau.

Autopsie	du cas	ENTRÉE Age	Entré le	Vacciné	Stade	Examen du sang vivant	MORT Mort le	Stade	AUTOPSIE Après heures	Culture du sang Cœur droit	Cœur gauche	Rate	Culture de l'éruption	OBSERVATIONS
I	0	1 1/2 a.	21 XII	+	pap.	—	23 XII	papulo-vésic.	13	str. pur	str. pur	—	—	
II	13	72 a.	26 XII	+	pap.	rr. strept.	29 XII	pap. vésic.	12	—	str. pur	str. pur	—	
III	14	37 a.	24 XII	+	pap.	0	28 XII	vésic. H	13	str. pur	—	str. pur	—	
IV	18	3 1/2 a.	2 I	—	pap.	—	2 I	pap.	2	str. pur	—	str. pur	—	
V	21	18 a.	19 XI	—	pap.	—	1 II	abcès	7	str. pur	—	str. pur	—	Septicémie postvariolique.
VI	29	7 1/2 a.	31 I	—	pap.	0	8 II	vésic. ombil.	9	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	
VII	31	2 mois	1 II	—	vésic.	—	3 II	vésic.	2	str. pur	str. pur	0	str. imp.	
VIII	32	36 a.	8 II	+	pap.	rr. str.	10 II	pap. H	24	str.+coli	str.+coli	str.+coli	—	Retard occasionné par une intervention du parquet
IX	37	1 1/2 a.	15 II	—	vésic.	—	18 II	vésic. H	1 1/2	str. pur	0	0	staph.	
X	44	42 a.	5 III	+	pap.	rr. str.	10 III	vésic. H	1	str. pur	str. pur	—	str. pur	
XI	45	1 1/2 a.	7 III	+	vésic.	—	10 III	vésic. pust. H	18	str. pur	str. pur	—	str. impur	
XII	48	40 a.	25 III	+	pap.	0	29 III	vésic. H	7	str.+coli	str.+coli	—	—	
XIII	49	30 a.	26 III	—	pap.	rr. str.	6 IV	pust.	3 1/2	str. pur	0	str. pur	str. pur	
XIV	50	25 a.	28 III	—	vésic.	rr. str.	8 IV	pust.	13	str.+coli	str.+coli	str.+coli	—	
XV	51	52 a.	28 III	+	pap.	rr. str.	3 IV	pap. vésic.	12	str. pur	str. pur	str. pur	str. impur	
XVI	52	25 a.	29 III	+	pap.	rr. str.	12 IV	croûtes	21	str. pur	str. pur	str. pur	—	Septicémie postvariolique.
XVII	60	4 1/2 a.	18 IV	+	vés. pust.	—	25 IV	pustules	5	str. pur	str. pur	—	—	
XVIII	65	26 a.	2 V	+	pap.	—	4 V	pap. H	1	str. pur	0	str. pur	—	
XIX	73	67 a.	7 V	+	pap.	—	12 V	pap. H	9 1/2	str. pur	str. pur	str. pur	—	
XX	74	32 a.	....	?	....	—	9 V	pap. H	48	str+staph.	+ anaér. de putréfaction		—	Malade non hospitalisé. Autopsie faite par ordre du parquet.
XXI	66	19 a.	2 V	—	pap.	—	15 V	croûtes tombantes	6	str. pur	0	0	—	Mort par paralysie cardiaque.
XXII	75	33 a.	12 V	—	pap.	—	21 V	pustules	15	str. pur	str. pur	str. pur	—	Mort de complications pleurales.
XXIII	78	1 1/2 a.	1 VI	—	pap.	—	9 VI	vésic.	2 1/2	str. pur	str. pur		—	Bronchopneumonie.
XXIV	83	2 1/2 a.	6 VI	—	pap. vésic.	—	10 VI	vésic.	18	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	
XXV	85	56 a.	7 VI	+	rash.	—	13 VI	pap. vésic. H	4	str. pur	str. pur	str. pur		
XXVI	80	1 mois	2 VI	—	....	—	23 VI	vésic.	2	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	
XXVII	95	23 a.	23 VI	—	pap.	—	28 VI	vésic. pust.	8	str. pur	str. pur	str. pur	—	

Colonne 5 : + = vacciné, évent. revacciné ; — = jamais vacciné. — *Colonne 9* : H = variole hémorragique. — *Colonnes 7 et 11 à 14* : — = culture

Dans les 10 cas de variole hémorragique — où la mort survient généralement au stade papule et papulo-vésicule — nous avons observé que le nombre des streptocoques est relativement minime et comme on le verra plus loin, c'est surtout le côté toxique de l'affection qui semble dominer le tableau, comme la clinique tend d'ailleurs à le faire admettre.

Les frottis de *rate* et les cultures faites avec *la pulpe de cet organe* donnent des résultats parallèles à ceux obtenus avec le sang.

La figure 2 (Pl. I) est prise d'un frottis de rate du même cas 29.

Nous avons fait des essais de culture avec *le sang recueilli sur le vivant* à la pulpe du doigt après lavage à l'alcool absolu. Disons d'abord que ces expériences sont naturellement exposées à des causes d'erreur, par le fait de ces manipulations, qui ne garantissent jamais une asepsie suffisante.

Quoique l'on ait déjà soupconné la présence du virus varioleux dans le sang, nous avons vu que Garré, dans les 4 essais qu'il a faits, a eu un résultat négatif et que divers autres auteurs n'ont pas été plus heureux.

Nos essais, faits avec environ 10 gouttes de sang par tube de bouillon, se repartissent en nombre à peu près égal pour chacun des 4 stades. Sur un total de 33, 13 ont été positifs et se partagent ainsi : 7 pour des malades au stade papule, 3 pour le stade vésicule, 1 pour le stade pustule, et, chose étrange, 2 au début du stade des croûtes. Le résultat de l'autopsie XXI confirme cette particularité.

Une proportion de fréquence par stades est donc indiquée par ces chiffres en même temps que le rapport par essais.

On peut donc trouver le streptocoque dans le sang vivant, mais comme à part le stade papulo-vésicules le nombre de ces microorganismes dans le sang est petit, la réussite avec une faible quantité de ce liquide n'est pas constante, de là les résultats négatifs signalés par les auteurs cités.

C'est dans les *manifestations éruptives* qu'on a cherché le plus souvent le virus varioleux.

Les nombreuses causes d'erreurs auxquelles on est exposé par une stérilisation de la peau, nécessairement insuffisante, explique les résultats si divergents relevés dans la bibliographie. Pour les uns, le contenu est stérile, pour les autres on y trouve des microorganismes très divers.

Cependant quelques auteurs, avons-nous vu, y ont trouvé des streptocoques à l'état pur, Koch, Vagedes, et spécialement Garré dont le mode de récolte présente le plus de garantie puisqu'il opère sur des morceaux de

peau excisés et qu'il pénètre dans la vésicule du côté dermique. Ce procédé n'est applicable qu'après *autopsie*, et dans ces conditions il suffit de choisir des vésicules grandes ou confluentes : les précautions d'asepsie deviennent faciles et il n'est pas nécessaire de recourir à un procédé compliqué pour obtenir *chaque fois une culture pure de streptocoques.*

Pour les *manifestations éruptives sur le vivant* nous pratiquions, au début, l'ensemencement avec la quantité de substance que l'on prélève avec une aiguille de platine; dans un tiers des cas, avec prédominance pour le stade vésicule, nous obtenions une culture pure de streptocoques, dans les autres les tubes restaient stériles.

Quand, plus tard, nous nous sommes servis au lieu de l'aiguille de platine, de pipettes en verre étiré, et que nous avons recueilli ainsi plus de lymphe, le nombre de résultats positifs a doublé.

Il y a également avantage à se servir de milieux de cultures particulièrement favorables tels qu'on les obtient, par exemple, par l'addition de sérosités humaines.

Ces modifications successives dans notre technique nous empêchent d'exprimer en une proportion plus précise le total des essais où il y a eu développement microbien dans la culture.

En tous cas il résulte de ce qui précède que le *succès* n'est pas absolu, ce qui explique les résultats souvent négatifs pour les expériences sur petite échelle, de même que les nombreuses causes de souillures extérieures rendent compte des espèces bactériennes multiples qui ont été décrites dans les éruptions varioleuses, et que nous avons rencontrées chaque fois que le matériel avait été prélevé de façon défectueuse.

Le fait que nous avons trouvé le streptocoque pur dans le sang, déjà au stade des papules, nous permet de concevoir que les streptocoques, trouvés purs également dans les manifestations éruptives, y sont venues par voie endogène, plutôt que d'admettre l'idée, jusqu'ici acceptée non seulement dans les traités cliniques, mais aussi par divers bactériologistes, qu'il s'agit d'infections secondaires probablement venues de l'extérieur par pénétration exogène.

L'analyse bactériologique des *croûtes* nous a *toujours* permis d'isoler des streptocoques sur la spécificité desquels nous ne nous sommes prononcés qu'après identification par la méthode de l'agglutination.

En cultures sur agar on obtient toujours un nombre assez grand de colonies de streptocoques qu'il est facile de repiquer et d'identifier. A côté de celles-ci il y a des colonies très diverses de staphylocoques, de bac. coli, de b. pseudodiphtérique, saprophytes ordinaires de la peau.

Par les cultures en bouillon l'isolement n'est pas toujours aussi facile, les saprophytes de la peau prenant généralement le dessus par leur croissance abondante. On peut, jusqu'à un certain point, éviter cet écueil par la culture en anaérobiose.

L'étude histologique des lésions, que l'on trouvera plus loin explique, par la disposition des microbes, pourquoi chaque essai de culture, fait avec les matériaux recueillis dans les éruptions cutanées, ne donne pas un résultat positif.

Abcès. — Chez un malade, porteur d'escharres (cas 63), un premier abcès survenu assez tardivement, contenait un streptocoque à côté d'un staphylocoque et d'un bacille anaérobie (qui communiquait au pus une odeur fétide); des abcès suivants ne contenaient plus que le staphylocoque.

Certains malades présentèrent non des abcès profonds, mais des furoncles. Ceux-ci étaient sans exception dus à des staphylocoques.

Notre matériel, au point de vue des abcès profonds consécutifs à la variole, n'a donc pas été bien abondant, mais rappelons que GARRÉ recueillit du streptocoque pur d'un phlegmon de la cuisse et PROTOPOPOW retira des streptocoques purs de cinq cas d'orchite varioleuse.

Identification du streptocoque isolé des manifestations varioliques.

A côté des diverses souches du streptocoque *rétiré pur* des cas de variole et que nous appellerons *streptocoque variolique,* sans vouloir, pour le moment, préjuger de son importance, nous nous sommes procurés, pour comparaison, une série d'autres streptocoques :

a) D'abord une série de streptocoques (vaccino-varioliques) que nous avons tirés de différents vaccins (voir plus loin);

b) des souches de streptocoques spéciaux que nous avons obtenues avec le liquide vésiculaire d'éruptions varicelleuses (1);

c) des souches de streptocoques spéciaux retirés du sang et de la gorge de malades atteints de rougeole (2);

d) le streptocoque puerpéral (Gand) (KRAL);

e) le streptocoque érysipélateux (KRAL);

f) des souches de streptocoques de la scarlatine que nous devons à l'obligeance du Dr. MOSER;

g) un streptocoque retiré par nous d'un cas de scarlatine;

h) le streptocoque de MARMOREK;

i) des streptocoques isolés par nous de fausses membranes diphtériques;

---

(1) et (2) Nous publierons prochainement une note à ce sujet.

j) des streptocoques retirés d'une angine à streptocoques d'allure érysipélateuse chez un adulte, et d'une angine pseudomembraneuse chez un enfant (Ch);

k) un streptocoque retiré du pus d'un abcès (Cs);

l) un streptocoque provenant d'une médiastinite chez un néphritique;

m) des streptocoques de l'air.

Le streptocoque tiré des cas de variole, pas plus que les autres streptocoques, ne présente des caractères de culture bien spéciaux qui puissent permettre de le différencier de cette façon. La dimension des grains est moyenne. En bouillon il forme des chaînettes plus ou moins longues, élégamment incurvées, (non raides, comme certains autres streptocoques) et au premier passage en milieu artificiel il est souvent assez aggloméré, rappelant les aspects attribués jadis en propre à un streptococcus conglomeratus. Sur agar il forme des colonies en petites gouttes hyalines et ce n'est généralement qu'après plus de 48 heures, c'est-à-dire, plus tard que beaucoup d'autres streptocoques, que ces colonies montrent un centre et des bords plus sombres.

Il se développe mal en milieux neutres, mieux en milieux alcalins, et l'alcalinité doit s'accuser nettement à la phénolphtaléine.

L'addition de sérosités humaines est très favorable au développement de ces streptocoques.

Leur virulence s'atténue très vite, leur vitalité également.

Les cultures en bouillon âgées de plus d'un mois se laissent rarement repiquer, les cultures en piqûre en agar persistent un peu plus longtemps; en tubes scellés elles se conservent davantage; il y a d'ailleurs des différences individuelles entre les diverses souches. Ce streptocoque se cultive également en anaérobiose.

La méthode de l'identification par les propriétés d'agglutination, déjà appliquée à l'étude des streptocoques par Van de Velde, Aronson, Meyer et spécialement par Moser, va nous fournir une première méthode de démonstration des propriétés spéciales du streptocoque variolique. Comme on le verra au cours de notre étude, nous avons étendu notablement l'emploi de cette précieuse réaction et démontré son importance, ainsi que la confiance qu'on peut lui accorder.

Nous avons groupé les résultats de ces expériences dans les tableaux qui vont suivre.

Ils font déjà présumer le rôle spécifique de ce streptocoque dans l'étiologie de la variole. Mais ce sont les expériences sur les animaux qui devront établir définitivement ces prévisions.

A l'objection que le streptocoque, trouvé dans le sang, ne constituerait qu'une infection concomittante, septicémique, et qui a entraîné la mort, nous répondrons qu'il n'y a aucune différence quant aux propriétés agglutinatives entre les diverses souches, qu'elles soient tirées du sang vivant, du sang à l'autopsie, des manifestations éruptives ou des croûtes.

La constance absolue du streptocoque chez tous les varioleux (cas bénins et cas graves) et les conditions dans lesquelles on l'y trouve est d'ailleurs un argument contre cette objection.

Faisons remarquer qu'il en est du streptocoque comme d'autres bactéries et comme cela a été démontré surtout pour le bacille d'EBERTH, que la faculté de se laisser agglutiner n'est pas complète au premier passage en milieu artificiel; elle le devient rapidement après quelques repiquages. Ceux-ci d'ailleurs sont indispensables avec le streptocoque pour obtenir des cultures homogènes.

Au premier passage on a généralement une culture classique de streptocoques, qui s'accumule au fond du tube et à ses parois. En faisant subir à l'organisme deux ou trois passages dans un bouillon bien alcalin, et en secouant énergiquement la culture après la 12me heure, on arrive à obtenir des cultures de 24 heures suffisamment denses et qui restent homogènes pendant deux jours environ. Pendant ce temps les chaînettes se montrent bien isolées au microscope.

Nous faisons agir sur des cultures de 24 heures, des dilutions de sérum aux titres suivants : 1/6, 1/12, 1/25, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 et un contrôle.

L'observation macroscopique et microscopique des résultats est toujours concordante.

+++ = aggl. dense; ++ = aggl. moyenne; + = aggl. faible; — = pas d'agglutination. (Cf. Planche I.)

TABLEAU I.

Le streptocoque retiré pur du sang varioleux et des manifestations éruptives est agglutiné par le sang de tout varioleux à un taux élevé (Cf. Tableau IV).

Agglutination du Streptocoque

a) retiré du *sang du cœur* du cas **0** (D'H. J., 1 1/2 an).

par le sang des varioleux suivants :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	18	23	44	49
1 : 6	+++	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++
1 : 25	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+	+	++	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+++
1 : 100	++	—	—	+	++	++	++	+	+	+	—	+++	+++	+++
1 : 200	+	—	—	+	+	+	++	+	+	+	—	++	+++	+++
1 : 400	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Pour 2, 3, 18, 25 le sang a été prélevé à un stade précoce.

b) retiré de la *rate* du cas **14** (V. d. V. Cl., 37 ans).

par le sang des varioleux suivants :	1	2	3	5	16	24	25	30	32	35
1 : 6	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+++	++
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	++
1 : 25	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 100	++	+	+	++	+++	+++	+	+++	++	+++
1 : 200	++	—	+	++	++	++	—	+++	+	+++
1 : 400	—	—	—	++	++	++	—	++	—	++
1 : 800	—	—	—	+	++	++	—	+	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

c) retiré du *sang vivant* du cas **4** (B. H., 55 ans).

par le sang des varioleux suivants :	4	6	7
1 : 6	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	+++
1 : 200	++	++	++
1 : 400	+	+	++
1 : 800	—	—	+
Contrôle	—	—	—

d) retiré du *sang du cœur* du cas **29** (V. L. E., 7 1/2 ans).

par le sang des varioleux suivants :	16	17	24	25	30	32	35	44	49
1 : 6	++	++	++	—	+++	+++	+++	++	+++
1 : 12	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++
1 : 200	+	++	+++	+	++	+	+++	+++	+++
1 : 400	—	+	++	+	+	+	+++	+	++
1 : 800	—	—	++	—	+	—	++	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

e) retiré du *sang vivant* du cas **19** (L. P., 7 1/2 ans).

par le sang des varioleux suivants :	4	6	7	8
1 : 6	+++	++	+++	—
1 : 12	+++	+++	+++	+
1 : 25	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	+++
1 : 100	++	++	++	++
1 : 200	+	+	+	+
1 : 400	+	—	+	—
1 : 800	+	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

f) retiré du *sang vivant* du cas **1** (C. J., 42 ans).

par le sang des varioleux suivants :	1	2	3	24	25	30	32	35
1 : 6	+++	+++	++	++	+++	+	++	++
1 : 12	+++	+++	++	++	+++	+	+++	++
1 : 25	+++	++	+	+++	+++	++	+++	++
1 : 50	++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++
1 : 100	+	—	+	+++	+++	++	++	+++
1 : 200	+	—	—	++	++	+	+	++
1 : 400	—	—	—	++	++	+	+	++
1 : 800	—	—	—	++	+	+	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

g) retiré d'une *croûte* du cas **15** (C. E., 43 ans).

par le sang des varioleux suivants :	8	9	12	18
1 : 6	++	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	++	+++
1 : 50	+++	++	++	+++
1 : 100	+++	++	++	+++
1 : 200	+++	++	++	+++
1 : 400	++	++	+	++
1 : 800	++	+	—	++
Contrôle	—	—	—	—

Le sérum sanguin d'un varioleux quelconque agglutine chacun des streptocoques tirés des cas de variole.

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque retiré du cas:	1			2			3			4			5				6		
	0	1	14	0	1	14	0	1	14	0	4	19	0	5	10	14	0	4	19
1 : 6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	++	+++	++	+	+	++	+	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 100	++	+	++	—	—	+	—	+	+	+	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
1 : 200	+	+	++	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	++	++	+	++	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	++	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré du cas :	7			8			9		12		18		16		17	21
	0	4	19	0	15	19	0	15	0	15	0	15	14	29	20	50
1 : 6	+++	+++	+++	+++	++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+	++	++	+++	+++	++	+++	+++
1 : 100	++	+++	++	+	+++	++	+	++	+	++	—	+++	+++	+	++	+++
1 : 200	++	++	+	+	+++	+	+	++	+	++	—	+++	++	+	++	+++
1 : 400	+	++	+	—	++	—	—	++	—	+	—	++	++	—	+	++
1 : 800	—	+	—		++	—	—	+	—	—	—	++	++	—	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque retiré du cas:	30 : 1	30 : 14	30 : 29	32 : 1	32 : 14	32 : 29	35 : 1	35 : 14	35 : 29	40 : 50
1 : 6	+	+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	++
1 : 12	+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
1 : 25	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+	+++	++	+	+	+	++	+++	+++	+++
1 : 400	+	++	+	+	—	+	++	++	+++	+++
1 : 800	+	+	—	—	—	—	+	+	++	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré du cas:	44 (*) : 0	29	32	37	44	45	48	49	50	51	52	60	67
1 : 6	+	++	+++	++	+++	+++	+	+	+	+++	++	++	++
1 : 12	++	++	+++	++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 400	++	+	+	—	++	++	++	+	—	+++	++	++	+
1 : 800	++	—	—	—	++	++	—	—	—	+++	+	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré du cas:	49 (*) : 0	29	31	32	37	44	45	48	49	50	51	52	60	67	74
1 : 6	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	+
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	+++
1 : 400	++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+	+	+++	—	++	—	+++
1 : 800	++	++	+	+	++	+++	+++	+++	—	—	++	—	+	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Sérum sanguin du cas **52**

	mère : 29	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	*fœtus* : 29	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse
1 : 6	+++	+++	++	+++	++	+
1 : 12	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 100	+++	+++	+++	+++	+	+
1 : 200	+++	++	++	++	—	—
1 : 400	++	+	+	+	—	—
1 : 800	++	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

(*) Les sangs 44 et 49 sont recueillis du cœur à l'autopsie, la mort étant survenue au stade pustule.

Note : cf. tableau V.

TABLEAU III.

Le sérum sanguin d'un varioleux n'agglutine pas les autres streptocoques, excepté ceux, spécifiques d'autres affections que le malade aurait traversées : tels le streptocoque de la vaccine (Cf. T. IV, X), **celui de la scarlatine, celui de la rougeole,** etc.

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque	de Marmorek 6	7	8	9	12	18	40	44	49
1 : 6	—	++	+	++	++	++	—	++	++
1 : 12	—	+	++	+	+	+	—	+	+
1 : 25	—	+	+	+	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	retiré d'un abcès (Cs) 1	2	3	4	5	6	16	24	25	30	32	35	49
1 : 6	++	++	++	++	+	++	—	—	—	++	+	—	—
1 : 12	++	+	+	+	+	+	—	—	—	++	++	—	—
1 : 25	+	—	—	+	—	+	—	—	—	+	+	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	retiré d'un cas de croup N° I. 1	2	3	6
1 : 6	—	—	—	—
1 : 12	—	—	—	—
1 : 25	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

sur le streptocoque	retiré d'un cas de croup N° I 7	8	9	12	18	23	30	32
1 : 6	++	—	++	++	+	—	—	—
1 : 12	—	+	++	++	++	—	—	—
1 : 25	—	+	+	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	retiré d'un cas de croup N° III 44	49	Erysipèle Kràl 44	49	52 (mère)	52 (fœtus)
1 : 6	—	—	++	++	+	—
1 : 12	—	—	+	+	—	—
1 : 25	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	Puerpéral Kràl 44	49	52 (mère)	52 (fœtus)	Puerpéral Gand 40	44	49	retiré d'un cas de médiastinite 44	49
1 : 6	+	+	+	++	++	—	—	—	—
1 : 12	+	++	++	++	+	—	—	—	—
1 : 25	—	—	++	+	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : On sait que des microbes peuvent être agglutinés normalement par tout sérum sanguin, même dilué au $^{1}/_{10}$e et même au $^{1}/_{25}$e.

TABLEAU III (*suite*).

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque retiré du :	Vaccin Bruxelles Veau n° ...		Vaccin Bruxelles Veau n° 2801					Vaccin Bruxelles Veau n° 2803			Vaccin Bruxelles Veau n° 2810			Vaccin Suisse				Vaccin Hambourg Pizza & Abel		Vaccin Elberfeld
	6	**35**	**16**	**17**	**24**	**30**	**32**	**24**	**30**	**32**	**25**	**43**	**52**	**32**	**40**	**49**	**52**	**44**	**49**	**49**
1 : 6	—	+++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+
1 : 12	—	++	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+	+	++	+++	++	+++	++	—	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	+	+	++	+++	++	+++	++	—	++	++	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
1 : 100	++	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	++	++	—
1 : 200	+	+	—	++	++	+	+	+	++	++	++	—	++	+++	+++	++	++	+	+	—
1 : 400	+	+	—	++	+	—	—	+	++	+	++	—	+	+++	+++	++	+	—	+	—
1 : 800	+	+	—	+	—	—	—	+	+	—	+	—	—	++	+++	+	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	Scarlatine Gand							Moser I		Moser XV		Rougeole Gand A		Varicelle I				Varicelle III				
	4	**6**	**24**	**25**	**30**	**32**	**35**	**44**	**49**	**44**	**49**	**44**	**49**	**59**	**60**	**61**	**44**	**6**	**44**	**59**	**60**	**61**
1 : 6	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	—	+	—	—	++	—	+	+	—
1 : 12	+	+++	++	++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+	+	—	+	—	—	+	—
1 : 25	+	+++	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	++	++	++	+	+++	++	+++	—	+++	++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	+	+	+	++	—	+++	—	+++	—	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	+	—	++	—	+++	—	+++	—	++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	+	—	—	—	+++	—	+++	—	++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU IV.

Le sérum sanguin de tout individu vacciné agglutine le streptocoque varioleux, mais *ordinairement* à un taux moindre qu'après une atteinte de variole.

Action du sérum du sang :

sur le streptocoque	de la mère A			de la mère B			de la mère C			de la mère D		
	0	**1**	**14**	**0**	**1**	**14**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**
1 : 6	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	++	+	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	—	+++	+	—	+	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 200	—	—	++	—	—	—	—	+	—	++	+++	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	de la mère E			de la mère F			de L. F. 36 ans vacciné à 6 ans		de D. B. G. 13 ans vacciné il y a 4 semaines	
	1	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**29**	**29**	**48**
1 : 6	+	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	+++	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	+	++	++	++	+	++	+++	++	+++	+++
1 : 100	—	+	+	++	—	++	+++	++	+++	++
1 . 200	—	—	—	+	—	+	++	++	++	++
1 : 400	—	—	—	—	—	+	++	++	+	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	++	++	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU V.

Le sérum sanguin d'individus non vaccinés ou d'enfants nouveau-nés n'agglutine pas le streptocoque varioleux.

Action du sérum du sang :

sur les streptocoque	du nouveau-né B			du nouveau-né D			du nouveau-né E			du nouveau-né F		
	0	1	14	1	14	29	1	14	29	1	14	29
1 : 6	+	++	+++	++	++	++	+	+	+	—	+	+
1 : 12	—	—	—	+	+	+	—	—	+	—	+	—
1 : 25	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur les streptocoque	de V. R. 10 ans non vacc.		de V. E. 9 ans non vacc.		de D. W. A. 2 ans non vacc.		de D. B. M. 8 ans non vacc.	
	1	29	1	29	29	48	29	48
1 : 6	—	++	—	++	+	+	—	—
1 : 12	—	+	—	++	—	—	—	—
1 : 25	—	+	—	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	de D. W. H. 1 an non vacc.		de D. B. G. 13 ans non vacc.	
	29	48	29	48
1 : 6	—	—	+++	—
1 : 12	—	—	++	—
1 : 25	—	—	+	—
1 : 50	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

du cas 52.

sur le streptocoque	recueilli du cœur du fœtus de 6 mois		recueilli du placenta			à l'autopsie		
	29	51	29	51	52	29	50	51
1 : 6	+++	++	+++	+++	—	+++	+++	++
1 : 12	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+++
1 : 25	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	++	++	++	+++	+++	++
1 : 200	++	+	++	++	++	+++	+++	++
1 : 400	+	—	+	+	+	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	++	+	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Le sang du cœur du fœtus s'est montré stérile à la culture.

Nous voyons par le tableau précédent que le sérum sanguin de la mère (vaccinée) agglutine le streptocoque, alors que le sérum de l'enfant n'agglutine pas(1). Il n'y a d'exception que la suivante : une femme (cas 52) fait une variole et, au stade vésicule, elle accouche prématurément d'un fœtus de 6 mois. Le sérum du fœtus agglutine.

---

(1) Le sang de la mère fut prélevé comme sang rétroplacentaire, celui de l'enfant par le cordon ombilical. M. le Dr Ronsse, assistant de la clinique obstétricale a bien voulu nous recueillir ce matériel.

La propriété agglutinante du sérum sanguin vis-à-vis du streptocoque varioleux s'accroit au cours de l'affection (Cf. T. XI).

Cette propriété apparait très tôt : elle est déjà manifeste à 1 : 50, parfois 1 : 100, au stade des papules, ce qui se conçoit aisément quand on considère la marche de l'affection, et l'importance de la période d'invasion.

Action du sérum du sang :

du cas **5**

sur le streptocoque	Stade Vésico-pustules 0	5	10	14	Stade Croûtes tombées 5	10	14	Stade Guérison 0	5	14
1 : 6	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++
1 : 12	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	++	+	++	+	++	++	++	+++	+++	+++
1 : 200	+	—	+	+	+	++	++	+++	+++	+++
1 : 400	+	—	+	—	—	+	++	+++	+++	++
1 : 800	—	—	+	—	—	+	+	+++	++	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **23**

sur le streptocoque	Stade Vésicules 0	Stade Pustules 0
1 : 6	+++	+++
1 : 12	++	+++
1 : 25	+	+++
1 : 50	+++	+++
1 : 100	+++	+++
1 : 200	—	++
1 : 400	—	++
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

du cas **24**

sur le streptocoque	Stade Papulo-vésicules 1	14	Stade Croûtes tombées 1	14	29	Stade Guérison 1	14	29
1 : 6	+++	+	++	++	+++	++	++	++
1 : 12	+	++	++	++	+++	++	++	+++
1 : 25	+	++	++	++	+++	+++	++	+++
1 : 50	—	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	—	++	++	+	+	+++	+++	+++
1 : 200	—	—	—	+	+	++	++	+++
1 : 400	—	—	—	—	—	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	++	++	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **25**

sur le streptocoque	Stade Vésico-pustules 1	14	29	Stade Pustules 1	14	29	Stade Croûtes tombées 1	14	29	Stade Guérison 1	14	29
1 : 6	++	++	+	++	++	++	+++	++	++	+++	++	—
1 : 12	++	++	+	++	++	++	+++	++	++	+++	++	++
1 : 25	++	+	+	+++	++	+	+++	++	+	+++	++	++
1 : 50	++	+	+	+++	++	++	+++	++	++	+++	++	++
1 : 100	+	—	+	++	—	+	+++	+	+	+++	+	+
1 : 200	—	—	—	+	—	—	+	—	—	++	—	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **40** (jamais vaccinée)

sur le streptocoque	Stade Papules 50	Stade Croûtes tombées 50	Stade Guérison 50
1 : 6	++	+	++
1 : 12	++	++	++
1 : 25	+	++	++
1 : 50	+	+++	+++
1 : 100	+	+++	+++
1 : 200	—	++	+++
1 : 400	—	+	+++
1 : 800	—	—	++
Contrôle	—	—	—

du cas **49** (jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules 50	Stade Pustules 50	Stade Pustules (autopsie) 50
1 : 6	+++	+++	+
1 : 12	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++
1 : 100	+	++	+++
1 : 200	—	++	++
1 : 400	—	—	+
1 : 800	—	—	—
Contrôle	—	—	—

TABLEAU VII.

On ne constate pas un accroissement comparable de la propriété agglutinante vis-à-vis d'autres streptocoques.

Action du sérum du sang :

sur le streptocoque	du cas 5 Stade Vésico-pust. Cs	du cas 5 Stade Croûtes tombées Cs	du cas 23 Stade vésicules Croup I	du cas 23 Stade pustules Croup I	du cas 24 Stade Croûtes tombées Scarlat. Gand	du cas 24 Stade Croûtes tombées Cs	du cas 24 Stade guérison Scarlat. Gand	du cas 24 Stade guérison Cs	du cas 40 Stade papules Puerpérale Gand	du cas 40 Stade papules Marmorek	du cas 40 Stade Croûtes tombées Puerpérale Gand	du cas 40 Stade Croûtes tombées Marmorek	du cas 40 Stade guérison Puerpérale Gand	du cas 40 Stade guérison Marmorek	du cas 49 Stade pustules Erysipèle Král	du cas 49 Stade vésicules autopsie Erysipèle Král
1 : 6	+	+	—	—	++	—	++	—	+	+	++	—	++	—	+++	++
1 : 12	+	+	—	—	++	—	++	—	+	—	+	—	+	—	++	+
1 : 25	—	+	—	—	++	—	++	—	—	—	—	—	—	—	+	—
1 : 50	—	—	—	—	++	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	++	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	++	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Cf. tableau précédent et V.

TABLEAU VIII.

Des sérums antistreptococciques faits avec d'autres streptocoques, tels celui de Moser, ou bien les sérums polyvalents de Marmorek, d'Aronson, de Denys, n'agglutinent pas le streptocoque varioleux, alors qu'ils agglutinent à un haut degré le ou les streptocoques qui ont servi à leur préparation.

Seul le sérum d'Aronson semble avoir à un faible degré la propriété d'agglutiner le streptocoque varioleux. C'est aussi le seul sérum antistreptococcique, actuellement dans le commerce, qui paraisse avoir une légère influence sur l'affection variolique, comme on le verra plus loin par les tableaux de température, ce que nous ne chercherons pas à expliquer pour le moment, faute de renseignements précis sur sa fabrication et afin de ne pas nous engager dans des hypothèses.

Action du

Sérum antistreptococcique de Marmorek.

sur le streptocoque	0	19	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Cs	Varicelle III	Rougeole A Gand	Rougeole B. Gand	Marmorek
1 : 6	++	+	++	—	+	+	++	—	++	++	+++
1 : 12	+	—	+	+	—	—	+	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	—	+	+	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU VIII (*suite*).

Sérum antistreptococcique de Moser.

sur le streptocoque	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Gand	Erysipèle Kràl	Cs	Rougeole B Gand	Scarlatine Gand	Moser I	Moser XV
1 : 6	++	++	—	—	++	++	—	++	+++	+++	+++
1 : 12	+	+	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	+	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 800	—	—	—	—	—		—	—	++	+++	+++
Contrôle	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—

Sang érysipélateux.

sur le streptocoque	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Kràl	Puerpéral Gand	Erysipèle Kràl
1 : 6	++	++	+++	+++	++	+	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
1 : 50	+++	++	+++	+++	+++	—	+++
1 : 100	+++	+	+	+++	++	—	+++
1 : 200	+++	+	—	++	+	—	+++
1 : 400	++	+	—	+	—	—	++
1 : 800	+	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—		

Sang scarlatineux (sujet de 19 ans).

sur le streptocoque	1	29	Vacc. Brux. 2801	Cr. I	Cs	Scarlatine Gand	Moser I	Moser XV
1 : 6	—	+	++	—	—	++	+++	+++
1 : 12	+	+	++	—	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	+	+	—	—	+++	++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	++	++	+++
1 : 100	—	—	—	—	—	++	—	++
1 : 200	—	—	—	—	—	+	—	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle		—	—	—	—	—	—	—

Sang rougeoleux (sujet de 19 ans).

sur le streptocoque	50	52	Vacc. Brux. 2798	Vaccin Suisse	Cs	Varicelle III	Marmorek	Rougeole B Gand
1 : 6	—	++	+	+	++	++	++	++
1 : 12	—	+	—	—	++	++	++	++
1 : 25	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Sérum antistreptococcique d'Aronson.

sur le streptocoque	60	73	75	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Scarlatine Gand	Puerpéral Gand	Marmorek
1 : 6	+++	++	+	+	+	++	—	++
1 : 12	++	++	+	+	+	+	—	++
1 : 25	++	++	+	+	+	++	—	++
1 : 50	+	+	+	+	—	++	—	++
1 : 100	+	+	—	—	—	—	—	+
1 : 200	+	—	—	—	—	—	—	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Sérum antistreptococcique de Denys.

sur le streptocoque	50	60	78	83	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Gand	Cs	Ch.	Rougeole A
1 : 6	++	++	++	+	+	—	++	++	+++	+
1 : 12	++	+	+	+	—	+	+	+	+++	++
1 : 25	+	+	+	—	—	+	+	+	+++	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	+	+	+++	+
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

La propriété agglutinante existe également dans la sérosité des manifestations éruptives, comme le montre le tableau ci-joint. Faisons remarquer, sans y insister pour le moment, qu'on peut la trouver plus élevée dans le liquide de la vésicule que dans celui de la pustule, sans que ces différences répondent à des différences analogues de la même propriété dans le sang des malades correspondants.

Action du liquide :

sur le streptocoque	des vésicules varioliques du cas 44	des pustules varioliques du cas 44
	60	60
1 : 1	—	—
1 : 2	—	—
1 : 3	+	+
1 : 5		+
1 : 6	++	++
1 : 12	++	+++
1 : 25	+++	+++
1 : 50	+++	++
1 : 100	+++	+
1 : 200	+++	—
1 : 400	++	—
1 : 800	+	—
Contrôle	—	—

sur le streptocoque	Ascitique d'un enfant de 10 ans vacciné		
	0	1	4
1 : 6	+	+	+++
1 : 12	+	++	+++
1 : 25	+	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	+++
1 : 200	++	++	+++
1 : 400	++	+	+++
1 : 800	+	—	—
Contrôle	—	—	—

Note : Le sérum sanguin du cas 44 et du cas 60 agglutinent tous deux le streptocoque 60 jusqu'à la dilution 1 : 400.

Accessoirement on peut relever dans ces tableaux, comme dans ceux relatifs à la vaccine (voir plus loin), que le pouvoir agglutinant conféré au sérum par la vaccine se conserve généralement pendant de longues années, mais parfois après dix ou vingt ans il n'en reste plus trace. Ce sont apparemment les cas où la revaccination s'impose et est d'ailleurs nettement positive. Aussi si l'on parvenait à montrer qu'il existe un rapport précis entre la fonction immunisante et la fonction agglutinante, on pourrait établir avec plus de netteté encore le moment opportun de la revaccination.

Un autre phénomène qui se montre dans les tableaux et sur lequel nous appelons incidemment l'attention est celui de l'inhibition : l'agglutination ne se produit pas avec les premières dilutions 1 : 6, 1 : 12, 1 : 25, alors qu'elle est très nette avec des dilutions supérieures et atteint souvent un taux très élevé. Ce phénomène fut décrit d'abord par Eisenberg et Volk pour des sérums âgés, et attribué à des substances agglutinoïdes.

Il fut retrouvé dans des sérums frais par Volk et De Waele, ainsi

que par Lipstein. Les premiers purent établir que cette réaction est due à une substance thermolabile et ne peut donc, en ce cas, être rapportée à des substances agglutinoïdes. Ils inclinent plutôt à admettre l'intervention d'une action bactériolytique.

Les données fournies par les tableaux du présent travail ne permettent pas de compléter l'interprétation du phénomène. Un sérum déterminé ne manifeste pas cette propriété au même degré vis à vis des diverses souches du streptocoque variolique, et nous croyons d'autre part pouvoir exclure des différences dans les conditions de la culture, car nos cultures destinées aux essais d'agglutination ont été faites avec le même bouillon et dans les mêmes conditions.

Le streptocoque varioleux en dehors de l'organisme.

On savait depuis longtemps que le virus se trouve dans les croûtes, puisqu'on s'en servait pour pratiquer la variolation, et nous avons montré qu'on peut en retirer constamment, par la culture, un streptocoque ; il s'agit naturellement de croûtes fraîches, mises en culture immédiatement après avoir été prélevées sur le sujet.

On trouve alors, comme nous l'avons dit plus haut, à côté de streptocoques en grand nombre, des staphylocoques, des diplocoques, le bacille pseudodiphtérique, des sarcines, etc. Les sarcines n'apparaissent généralement qu'après 48 heures.

Des croûtes conservées *sèches, à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire* donnent, après 15 jours, des résultats sensiblement analogues.

Quand les croûtes datent d'un mois on n'obtient plus, dans les mêmes conditions, qu'un nombre relativement restreint de streptocoques dans les cultures ; généralement c'est le staphylocoque voisin qui l'emporte. Sur 8 essais, il s'en trouva un où le streptocoque était assez bien représenté, puis six où il était plutôt rare, enfin une fois il ne fut plus possible de le retrouver.

Les 8 essais faits avec des croûtes âgées de deux mois ne donnèrent, à côté des autres micro-organismes, que six fois des streptocoques rares ; deux fois on n'en trouva pas : il ne s'était développé que des staphylocoques et des diplocoques.

Enfin sur 6 essais faits avec des croûtes âgées de 3 mois, 2 seulement furent positifs, 4 négatifs. Dans deux de ces essais négatifs, et dans deux autres également négatifs, faits avec des croûtes âgées de plus de 3 mois, on ne constata plus aucun développement microbien.

On arrive donc à cette conclusion que le vieillissement des croûtes a

pour effet de diminuer progressivement la cultivabilité, en milieu artificiel, de *tous* les micro-organismes qu'elles contiennent.

Pourtant pour pratiquer la variolation, tandis qu'en Grèce on employait surtout la lymphe variolique, nous voyons qu'en Chine et aux Indes on se servait de croûtes de variole inoculée, conservées pendant un an pour en atténuer la virulence.

D'où il faut admettre que ces croûtes conservées sont encore capables de transmettre la variole, et pourtant elles ne donnent plus lieu à un développement microbien en milieu artificiel.

L'explication de cette apparente contradiction serait difficile si nous n'observions un phénomène analogue à propos du vaccin (voir plus loin).

Il était intéressant de se rendre compte si les écailles épidermiques voisines des croûtes et qui desquamment, étaient infectieuses. L'essai de culture avec ces squammes récentes donne parfois un résultat positif. Avec des squammes de deux mois de date, sur 4 essais, on ne trouva plus le streptocoque que dans un cas, dans un autre, le staphylocoque seul, dans un troisième, des diplocoques et une sarcine, enfin, dans le dernier il n'y eut pas de développement microbien.

Avec des squammes âgées de 3 mois, les 4 examens furent totalement négatifs.

Ainsi le virus varioleux se conserve sur des substrata organiques et ce, probablement dans les mêmes conditions que les autres micro-organismes asporulés, sur des poussières de certain volume et à l'abri de la lumière.

Puisque le germe se conserve vivant sur des particules sèches, il devient dès lors naturel que l'infection peut se faire par les mains, les objets, ainsi que par personne interposée.

De même il était probable que par suite de l'effritement de ces substrata, l'air pût servir de véhicule.

Dans l'épidémiologie de la variole certains auteurs estiment avoir observé positivement des contagions par l'air à très courte distance (Eichhorst). On cite aussi des cas plaidant pour le transport par l'air à une distance assez grande.

D'autre part nous savons que Eiselsberg a retrouvé dans l'air des salles d'hôpitaux le streptocoque pyogène, qu'il interprète (en 1887) comme étant celui de l'érysipèle.

Dans les salles du quartier des varioleux, occupées depuis 5 mois et contenant chacune une dizaine de malades, dont quelques uns étaient levés, nous avons exposé, en deux séries, des plaques d'agar d'un degré d'alcalinité correspondant à celui que nous savons être le plus favorable

pour le streptocoque. Ces plaques furent examinées après un séjour de 24, 48 et 72 heures, à l'étuve à 37°.

Sur celles qui ont été exposées pendant plus d'une demi-heure le nombre de colonies qui se développe n'est plus à compter; pour une exposition d'une demi-heure au plus, le nombre de germes est environ 800 par plaque de Pétri.

La quantité d'espèces différentes est très grande, et encore nombre de petites colonies, qu'au microscope on croirait être des streptocoques, ne sont parfois à la culture en bouillon que des sarcines, de petits bacilles, et parfois ne poussent pas. D'autres, réellement des streptocoques, ne se laissent plus cultiver à un second repiquage.

On ne retient donc qu'un nombre assez restreint de souches de streptocoques que l'on puisse soumettre aux essais d'identification; le tableau suivant donne les résultats d'une des séries d'expériences.

Action du sérum sanguin du cas 49

Sur les divers streptocoques isolés de **l'air** *d'une salle du quartier des varioleux :*

sur le streptocoque	a	b	c	d	e	f	g
1 : 6	++	+	—	+	—	++	++
1 : 12	+++	++	—	+	—	++	+
1 : 25	+++	+++	—	—	—	+	—
1 : 50	+++	+++	—	—	—	—	—
1 : 100	+++	++	—	—	—	—	—
1 : 200	++	+	—	—	—	—	—
1 : 400	+	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—

Les streptocoques **a** et **b** peuvent donc être considérés comme varioliques.

Mode d'infection.

Le mode d'infection n'avait naturellement pu être fixé jusqu'ici, en l'absence de connaissances précises sur les facteurs étiologiques.

Pourtant nous voyons, par les traités de clinique, que les premières voies respiratoires et digestives étaient fréquemment soupçonnées de constituer la porte d'entrée de l'infection (OBERMEYER).

Ce que l'on connait des affections streptococciques chez les animaux, telles la gourme, est également en faveur de cette hypothèse.

Nous venons de démontrer la présence du streptocoque variolique dans l'air, c'est un motif de plus pour diriger les recherches dans ce sens.

Au moment où nous avons appelé l'attention de l'interne du service, M. G. LEBOUCQ, sur ce point, il nous communiqua avoir été frappé lui-

même du nombre de malades se plaignant de maux de gorge au début de leur maladie. Nous l'engageâmes à noter la chose avec soin dans les histoires de malades.

Sur un ensemble de 75 cas de variole, 46 malades se sont plaints de maux de gorge plus ou moins forts. A ce chiffre de 46 il faudrait en ajouter encore quelques uns, car sur ces 75 cas il y a 10 enfants en bas-âge et 6 personnes adultes trop malades à leur entrée à l'Hôpital pour pouvoir être interrogées et pour lesquelles il fallait se contenter des renseignements très incomplets fournis par l'entourage.

Dans les cahiers d'histoires relatifs aux deux épidémies précédentes, nous avons relevé également une cinquantaine de cas sur environ 200, où des internes, naturellement non prévenus, avaient noté des maux de gorge intenses au début de l'affection.

Nous insistons sur ce fait que les maux de gorge constituent un des premiers symptômes de l'affection, ils précèdent *notablement* l'enanthème variolique et on ne saurait les confondre avec celui-ci.

Ils se manifestent surtout par de la gêne à la déglutition, souvent celle-ci est qualifiée de douleur, dont l'intensité varie.

L'aspect de la gorge révèle peu de signes. Rarement on voit de petites fausses membranes; généralement il y a du gonflement, avec rougeur d'intensité variable, intéressant les amygdales, souvent aussi le bord des piliers et même le voile du palais.

La rougeur rappelle celle de l'érysipèle, et présente souvent le type en flammèches. L'œdème compromet les mouvements du voile et il est probable que la gêne ou la douleur que le malade exprime sont en rapport avec le degré du gonflement.

Bref la symptomatologie rappelle, dans son ensemble, les angines à streptocoques décrites avec plus de soins dans ces derniers temps(1).

Dans 14 cas où les douleurs étaient nettement accusées, et où nous pûmes voir le malade assez tôt, c'est-à-dire avant toute apparition d'enanthème dans la bouche ou le pharynx, nous avons prélevé avec un tampon d'ouate les mucosités recouvrant les amygdales.

La coloration d'un frottis fait avec ce mucus décèle la présence de streptocoques.

---

(1) Un témoignage précieux nous est fourni ici par M. le Dr J. Vernieuwe, assistant à la clinique oto-rhino-laryngologique de l'Université de Gand. Appelé en consultation par un confrère près d'une malade se plaignant de la gorge, il diagnostiqua une angine érysipélateuse. La maladie garda cet aspect pendant 24 heures, puis le rash et l'éruption typiques vinrent établir le diagnostic de *variole*.

L'étude de coupes d'amygdales recueillies aux autopsies faites au stade favorable nous montrera au chapitre suivant l'existence d'une angine, et nous permettra encore de reconnaître des streptocoques sur des coupes de l'organe enflammé.

Enfin la culture sur agar de ces mucosités fournit un nombre énorme de colonies de streptocoques; certains tubes sont presque des cultures pures.

De ces tubes nous avons isolé un certain nombre de colonies et nous les avons soumises à l'identification par la méthode des agglutinations.

Action du sérum du sang du cas 49
sur divers streptocoques retirés de la **gorge**.

des cas :	1	2	4	8	8	10	11	11	42	42	44
1 : 6	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	—
1 : 25	+++	++	—	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	—
1 : 50	+++	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
1 : 100	+++	—	—	++	+++	++	++	++	++	+++	—
1 : 200	+++	—	—	++	—	+	+	++	+	+	—
1 : 400	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Les streptocoques des cas 1, 8, 10, 11, 42 peuvent donc être considérés comme] étant de nature variolique.

La gorge constitue donc probablement une porte d'entrée importante du streptocoque variolique. Les produits de ce catarrhe constituent certainement un agent de contage aussi dangereux que les produits de l'éruption.

Des études ultérieures devront montrer si le streptocoque variolique peut envahir l'organisme humain par d'autres voies et l'importance relative de chacune de celles-ci.

Histologie des lésions varioliques.

L'histologie de la variole a nécessairement été faite jusqu'ici, avant tout, au point de vue des modifications cellulaires que subit l'organisme infecté, au niveau des lésions varioliques. Les noms des principaux auteurs qui s'en sont occupés : Weigert, Unna, Renaut, témoignent de l'importance de ces études.

Nos recherches personnelles se bornent pour ainsi dire à l'étude de coupes en séries des diverses lésions de la variole, fixées au formol, colorées au carmin, puis au Gram, et le présent chapitre devrait plutôt

s'appeler « Recherche du streptocoque, *in situ*, dans les tissus aux divers stades de la variole ».

Les Amygdales.

Nous ne revenons pas sur l'aspect clinique de l'angine variolique.

Dans 2 cas, (nos 31 et 32), après l'avoir observée, il nous a été donné de recueillir les pièces à l'autopsie, celle-ci étant survenue avant l'apparition de l'enanthème.

Le cas 31 est celui d'un enfant de 2 mois; l'amygdale est très peu développée. De l'épithélium il ne reste que des traces; la surface est desquammée et couverte — sans formation de fausses membranes, — de débris cellulaires mêlés de micro-organismes où les cocci prédominent; parmi ceux-ci on observe quelques chainettes. A côté des nombreux cocci on voit des bacilles divers, des streptothricées, parasites ordinaires des muqueuses pharyngienne et buccale et qui se retrouvent dans toutes les infections de ces organes.

Là où la surface fait des plis (ébauches des cryptes), les débris cellulaires et les micro-organismes sont accumulés.

On trouve, dispersés dans les espaces lymphatiques de la sous-muqueuse, quelques diplocoques; mais ceux-ci ne siègent que très exceptionnellement dans des capillaires sanguins.

L'étude bactériologique des secrétions y a démontré l'existence de streptocoques varioliques.

Dans le cas 32 l'angine est très prononcée. A la surface, la desquammation épithéliale laisse subsister des débris remplis de micro-organismes : streptocoques, cocci divers, b. pseudo-diphtériques, streptothricées etc. Les cryptes sont envahies par des micro-organismes (Pl. II).

Quoiqu'ici non plus il n'y ait pas formation de fausses membranes, les lésions sont cependant assez profondes. La plupart des vaisseaux sanguins de la muqueuse sont dilatés, beaucoup sont thrombosés et laissent voir des trabécules de fibrine. On n'y trouve qu'exceptionnellement des micro-organismes. Dans la sous-muqueuse on rencontre aussi, par places, des feutrages de fibrine en dehors des vaisseaux.

Eu égard à l'importance de l'infection, le nombre de leucocytes qui se portent vers la surface est vraiment *minimal*.

Le point saillant de ces préparations, c'est l'extension de l'infection en profondeur. Les micro-organismes ont envahi l'amygdale entière, non par les vaisseaux sanguins mais par les espaces lymphatiques. On les trouve dispersés dans tout le tissu adénoïde interfolliculaire de l'amygdale,

disposés par diplocoques, par chaînettes ou réunis parfois en petits amas. Les follicules lymphatiques sont indemnes de l'invasion des cocci.

Nous avons vu que l'étude des mucosités prélevées sur ces amygdales du vivant de la malade révéla la présence de nombreux streptocoques varioliques. On pourrait objecter que cette autopsie (Cf Tableau des autopsies, p. 212) a été faite assez tardivement et qu'une prolifération microbienne a pu se faire post mortem. Nous opposerons à cette objection d'abord le fait que le cadavre avait été conservé à basse température, puis l'élection dans la disposition des cocci.

L'Eruption.

a) *Examen macroscopique.*

Quand on soulève le revêtement épidermique corné superficiel d'une papule en voie de devenir vésicule, on trouve plus ou moins au centre de l'espace cavitaire débutant un point saillant, grand comme une tête d'épingle, œdématié et de coloration rouge mat.

Quand la vésicule est formée, le liquide qui remplit la cavité est déjà légèrement trouble. Les éléments solides se sont en quelque sorte conglomérés, avec dépôt de fibrine, en une formation plus ou moins pseudo-membraneuse. Et si l'on écarte celle-ci on ne trouve plus le point saillant de tantôt. Il s'est fondu par la nécrose de ses éléments cellulaires ; à sa place on trouve un ou plusieurs points constitués par une fine ouverture entourée d'une aréole injectée de sang. Le début de la transformation de la vésicule en pustule est annoncé par l'apparition d'un liséré inflammatoire rouge intense autour de la vésicule.

Au stade pustule, l'ulcération du fond part des pertuis signalés et s'étend plus ou moins largement.

Enfin au stade de la régression, tandis que le fond se cicatrise, s'épidermise, ce qui a persisté du contenu de la pustule, malgré un commencement de résorption sous la couche cornée superficielle, se dessèche en un disque que l'on peut saisir et enlever dans sa totalité, aussi longtemps que la dessication n'est pas complète. Une fois celle-ci faite, ce disque fait corps avec l'épiderme superficiel et l'ensemble constitue la croûte telle que nous la connaissons au moment où elle tombe.

Autour de cette croûte, l'épiderme se desquamme sur 1 à 2 millimètres, parfois plus encore, sous la forme d'un anneau dont le centre, vide, correspond à la croûte tombée.

Cette description se rapporte évidemment aux éléments éruptifs de dimensions moyennes et bien isolés. Les dimensions plus grandes et la

confluence troublent nécessairement l'existence individuelle des particularités signalées.

B) *Examen microscopique.*

Dans les coupes du point saillant que nous venons de décrire à l'intérieur de la papulo-vésicule, et de son prolongement dans le derme, on trouve, dans les espaces lymphatiques ou dans des capillaires, de même que parfois encore assez profondément dans le sous-derme, de ***petits ilots de streptocoques***, parfois allongés en boudin. Ces amas sont parfois limités par un endothélium; c'est ce qui tend à faire admettre qu'ils occupent la lumière d'un capillaire sanguin. Exceptionnellement les *cocci* sont renfermés dans un leucocyte.

Weigert décrivit le premier ces localisations des microcoques en 1874.

Ces micro-organismes ne se décèlent qu'assez péniblement, car rien ne les indique. Comme Unna le remarque avec insistance, « il y a absence frappante de dilatation vasculaire et d'invasion leucocytaire aux premiers stades de l'éruption. »

C'est à ce moment qu'on observe, dans la couche muqueuse de Malpighi, la formation d'une cavité qui a été le sujet de nombreuses recherches histologiques. Comme on ne constate pas de communications ouvertes avec les parties où se trouvent les streptocoques, on peut admettre avec la plupart des auteurs, une diffusion des produits toxiques en dissolution dans le sérum lymphatique. Le liquide vésiculaire se coagule par la fixation et laisse voir des lacunes, des vacuoles, renfermant des leucocytes et des débris cellulaires probablement d'origine épithéliale (Pl. III).

On peut poursuivre la fonte par nécrose du point saillant et la formation au niveau de quelques papilles dermiques, des pertuis, que l'on distingue macroscopiquement. Ils se produisent probablement par l'invasion leucocytaire vers la cavité néoformée et par la fonte purulente occasionnée par les leucocytes sur leur passage.

La cavité vésiculaire s'élargit, s'étend. Aux régions du corps où la couche cornée superficielle est épaisse et ferme, elle oblige la vésicule à s'étaler en surplombant comme un champignon le point central de l'éruption (Pl. III).

Outre les localisations décrites plus haut, on trouve jusqu'à la fin du stade vésicule, dans les vaisseaux sanguins même profonds du derme des microcoques isolés, des diplocoques ou de très courtes chaînettes.

Il est plus difficile de suivre comment les microbes arrivent dans la vésicule. D'abord, à chacun des petits groupes de streptocoques que nous

avons signalés dans les papilles dermiques, ne correspond pas une ouverture vers la vésicule et on ne peut pas admettre avec quelque certitude un déversement direct.

Comme l'on trouve souvent des microbes logés dans des leucocytes, il est plus probable que ces cellules jouent le rôle de phagocytes et en même temps d'agents vecteurs; tandis qu'ils s'acheminent, la plupart du moins, vers la vésicule, ils détruisent certainement une partie des micro-organismes.

Mais là la perte de la colorabilité du noyau, ou sa fragmentation, nous montre que beaucoup de leucocytes succombent et se désagrègent, remettant probablement ainsi en liberté des streptocoques encore susceptibles de se multiplier.

Et cette multiplication s'observe au stade où la vésicule est à son plein développement (Pl. III). Les microbes y sont dispersés irrégulièrement, parfois refoulés vers la périphérie, où on peut les trouver par petits amas disséminés jusque près de la couche cornée superficielle. Serrés comme ils le sont, ils ne montrent pas alors une disposition en chaînette, mais la régularité et la dimension des grains attestent leur nature microbienne, et nous semblent les différencier de ce que Unna a décrit comme dégénérescence nucléaire des éléments épithéliaux.

On conçoit qu'à ce stade un essai de culture est généralement positif. C'est probablement le stade analogue que l'on recherche cliniquement comme optimum pour la récolte du vaccin de bras à bras ou du vaccin chez le veau.

Le stade de pustulation correspond à l'invasion abondante de leucocytes dans cette vésicule remplie de résidus cellulaires et de microbes. Par l'arrivée de ces leucocytes, la fonte purulente de la base de l'éruption s'étend plus ou moins. L'existence d'un cloisonnement trabéculaire qu'on observe au début de la formation de la vésicule, dont la netteté se perd un peu au milieu du liquide vésiculaire, réapparait davantage par la distension occasionnée par les leucocytes (Pl. IV).

Ceux-ci phagocytent les microbes et au bout de peu de temps il devient difficile de les retrouver. C'est le début de la guérison.

Dès que l'invasion leucocytaire diminue à la base de la pustule, l'épithélium prolifère et, à la façon d'un diaphragme iris, rétrécit progressivement la brèche faite.

La pustule devient cavité close, se dessèche et on n'y retrouve comme germes infectieux que ceux qui avaient échappé à la destruction phagocytique au moment où celle-ci fut arrêtée par la dessication.

Les données de Kohn, de Cornil et Babès, de Weigert, qui

décrivent des microcoques isolés, en chaînettes ou groupés dans les papilles, dans certaines vacuoles pathologiques de l'épiderme, le long des trabécules qui cloisonnent la cavité vésiculaire, à la périphérie de la pustule, s'accordent parfaitement avec notre description et correspondent la plupart à des stades intermédiaires à ceux que nous avons pris pour points de repère.

Marche de l'affection.

De cet ensemble de faits nous croyons pouvoir déduire la marche de l'affection dans ses grandes lignes.

Le germe morbide, porté par les sécrétions catarrhales ou par des résidus des éruptions, infecte par contact direct ou par l'air, les voies respiratoires supérieures et développe généralement une angine.

Celle-ci s'étend en profondeur et de là part une infection du sang.

La possibilité d'une infection générale partant des amygdales dite « théorie tonsillaire » paraît actuellement positivement démontrée et admise comme constituant la règle pour diverses affections. Ici s'affirme la parenté de la variole avec la scarlatine et probablement avec la plupart des maladies infectieuses éruptives (1).

Par les voies sanguines le germe gagne les capillaires de la peau, des muqueuses (peut-être aussi d'autres organes. Cf. Weigert).

A cette invasion des capillaires fait suite une infection locale dont nous avons passé l'évolution en revue.

L'histologie nous montre comment cette infection *endogène* de la peau se comporte, pourquoi il est difficile d'en retirer le streptocoque à tout autre stade que celui du moment optimum du développement de la vésicule, comment une infection saprophytaire secondaire par pénétration exogène ne doit pas être admise aussi longtemps que l'éruption a conservé sa couverture cornée et ne s'est pas ouverte, enfin comment du côté de la peau et des muqueuses l'éruption est vaincue, et les lésions réparées.

En mettant maintenant en parallèle la marche de l'affection ainsi reconstituée et la courbe thermique classique de la variole, on doit admettre que la première ascension fébrile correspond à l'accident primitif, l'angine.

Le début de l'invasion des streptocoques dans le sang circulant paraît correspondre à la première rémission de la fièvre.

La période où la vésicule a atteint son plus grand développement, amène la seconde ascension de la température. C'est une nouvelle période

(1) Pour la rougeole et la varicelle, voir p. 215.

de prolifération des streptocoques, avec nouvelle formation de produits toxiques.

La décroissance de la fièvre suit les progrès de la lutte de l'organisme contre l'infection périphérique en même temps que sanguine (car à ce stade il y a encore toujours des streptocoques dans le sang).

Le rash n'est probablement dû qu'à l'action de la toxine et pourrait être rapproché à ce titre des exanthèmes passagers dus à certains poisons, au venin des chenilles, par exemple.

Septicémie postvariolique.

On connaît des cas de septicémie postvariolique; nous avons eu l'occasion d'en observer deux, évoluant d'une façon *aigue,* en peu de jours. A l'autopsie il apparut que la septicémie était due à un streptocoque.

Le 1er cas est celui d'un jeune homme de 18 ans (cas 21), jamais vacciné, qui fait une variole grave puis une série d'abcès. L'état du malade, une fois les abcès ouverts ou suppurants était devenu presque afébrile, lorsque brusquement, après que cet état eût duré plus d'une semaine, la température remonte rapidement pour atteindre 40° et le malade succombe à la septicémie en 5 à 6 jours.

Dans le second cas il s'agit d'une femme de 25 ans (cas 52), enceinte de 6 mois, qui avorte au 6e jour de maladie (stade pustules). Cet accident est accompagné d'une hémorragie assez forte. Après quelques jours la fièvre remonte et au 9e jour après l'avortement la femme succombe avec de fortes températures. A l'autopsie on trouve de la péritonite adhésive, une pleurésie fibrineuse gauche, de l'endométrite et dans l'ovaire gauche un abcès du volume d'une noisette; toutes ces altérations pathologiques sont dues au streptocoque. (Remarquons que le sérum sanguin de cette femme n'agglutine aucun des streptocoques puerpéraux dont nous disposions.)

Dans ces deux cas, le streptocoque se laisse agglutiner par le sérum de tout individu vacciné ou varioleux. Il est donc variolique.

Mais, il présente une réaction paradoxale : tandis qu'il se laissait encore agglutiner par le sérum sanguin du sujet recueilli quelque temps avant l'éclosion de la septicémie, il n'est plus agglutiné par le sérum du sang du même sujet, prélevé au cours de la septicémie ou à l'autopsie.

Cependant ce sérum recueilli à l'autopsie agglutine encore les autres souches de streptocoque variolique, même plus qu'antérieurement. On ne peut donc pas admettre que la propriété agglutinante vis-à-vis du streptocoque variolique (et avec elle probablement les autres propriétés anti-infectieuses) soit épuisée dans ce sérum.

Il est plus probable que la modification constatée porte sur la souche streptococcique.

Ce streptocoque, considéré individuellement, après avoir été variolique, n'a pu être totalement vaincu et éliminé par l'organisme infecté. A la faveur de l'état de résistance atténuée par le décubitus, la suppuration des abcès, par l'avortement, le streptocoque s'est en quelque sorte immunisé contre l'organisme humain ou si l'on préfère sa pathogénité s'est accrue, il est devenu septicémique.

Les tableaux ci-dessous expriment ces modifications dans les réactions d'agglutination.

Cas **21**.

	(Identification) Action du sérum sanguin des varioleux typiques.		Action du sang du cœur du cas 21 recueilli à l'autopsie.		(Identification) Action du sérum sanguin des cas	
	80	**95**			**44**	**49**
sur le streptocoque	**21**	**21**	**50**	**21**	**52** aut.	**52** aut.
I : 6	+++	+++	+++	+	++	++
I : 12	+++	+++	+++	—	+++	+++
I : 25	+++	+++	+++	—	+++	+++
I : 50	+++	+++	+++	—	+++	+++
I : 100	+++	+++	+++	—	+++	+++
I : 200	++	+++	+++	—	+++	++
I : 400	+	+++	++	—	++	—
I : 800	—	+	++	—	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Cas **52**.

	Action du sérum sangain du cas 52 recueilli à l'avortement		à l'autopsie		à l'avort.	à l'autop.
sur le streptocoque	**50**	**51**	**50**	**51**	**52** aut.	**52** aut.
I : 6	+++	+++	+++	++	—	—
I : 12	+++	+++	++	+++	+	—
I : 25	+++	+++	+++	+++	+++	—
I : 50	+++	+++	+++	+++	+++	—
I : 100	++	++	+++	++	++	—
I : 200	++	++	+++	++	++	—
I : 400	+	+	++	++	+	—
I : 800	—	—	+	+	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Note : Cf. Tabl. III.

Le cas 63 nous présente une observation plus compliquée. Il se rapporte non à une septicémie à marche rapide, mais à une complication postvariolique lente et prolongée.

Un homme de 28 ans, atteint d'une variole confluente très grave, arrive péniblement à la période de dessication. Mais les fonctions digestives ne se laissent pas relever; le malade reste fort déprimé.

Au début de la quatrième semaine (depuis le début de l'éruption) la fièvre remonte rapidement et il se forme un abcès à la jambe que l'on incise au huitième jour. Cet abcès contient des streptocoques, des staphylocoques et un anaërobie de putréfaction (pus fétide). L'incision est suivie d'une chute momentanée de la température. Celle-ci remonte dès le lendemain et on constate l'apparition d'un nouvel abcès; on est obligé ainsi d'ouvrir une dizaine d'abcès, un environ tous les quatre jours. De ces abcès la culture ne permet plus de retirer que du staphylocoque. Peu à peu l'état du malade est compliqué par la formation d'eschares de plus

en plus étendues. Cependant la fièvre n'est plus très élevée. Elle est irrégulière et dépasse assez rarement 38°.

Le malade est extrêmement maigre, affaibli, épuisé. Cet état se prolonge ainsi pendant encore un peu plus d'un mois. Alors, brusquement le malade succombe en peu de jours, trois mois après son entrée à l'hôpital, sans élévation de température, avec de la gène respiratoire et une légère toux, et l'on trouve à l'autopsie de l'œdème pulmonaire, de l'œdème du péricarde; le muscle cardiaque est pâle et flasque. La rate est plutòt diminuée de volume.

Les cultures faites avec le sang et la pulpe de rate donnent, après 24 heures, du développement de streptocoques dans un 1/6 des tubes de bouillon, après 48 heures, il y a développement dans presque tous les tubes.

Le streptocoque qui avait été retiré du premier abcès, peut encore être regardé comme variolique : il se laisse agglutiner par le sérum sanguin de certains cas dont l'évolution de la variole se prolongea par des complications diverses, mais il n'est déjà plus agglutiné par le sérum provenant de cas de variole à marche classique, rapide (1).

Le streptocoque trouvé à l'autopsie ne se laisse plus agglutiner par le sérum sanguin d'un varioleux.

Le sérum sanguin du sujet lui-même, pris au moment des abcès, agglutine très incomplètement le streptocoque de l'abcès. Le sérum recueilli à l'autopsie agglutine ce streptocoque davantage, mais n'agglutine presque pas le streptocoque trouvé à l'autopsie même.

La question se pose donc : nous trouvons-nous en présence d'une infection nouvelle, secondaire par d'autres streptocoques ou bien avons-nous sous les yeux des stades de modifications de la souche streptococcique, dans le sens développé plus haut.

En faveur de cette hypothèse peuvent être invoquées les altérations subies par le streptocoque dans l'exemple suivant : une souche de streptocoque variolique ou vaccino-variolique acquiert par des passages successifs par le lapin une pathogénité septicémique considérable *pour le lapin*, mais en même temps elle subit des modifications qui portent entre autres sur sa propriété d'agglutination : elle ne se laisse plus agglutiner par le sérum du sang d'un varioleux.

---

(1) Comme les sérums des cas suivis de complications ne présentent pas *réciproquement* des propriétés agglutinantes pour les streptocoques tirés des abcès et des autopsies de ces cas, il semble que les modifications éprouvées par le streptocoque ne se font pas dans un sens déterminé, constant.

L'observation du même phénomène pour d'autres streptocoques déterminés vient d'être publiée récemment par Meyer.

Action du sang du cas 49

sur les streptocoques avant et après une série de passages par l'organisme du lapin :

sur les streptocoques	cas **0**		cas **29**		Vacc. Brux. 2810	
	avant	après	avant	après	avant	après
1 : 6	+++	—	+++	+	+++	++
1 : 12	+++	—	+++	++	+++	+
1 : 25	+++	—	+++	+	+++	—
1 : 50	+++	—	+++	—	+++	—
1 : 100	+++	—	+++	—	+++	—
1 : 200	+++	—	+++	—	++	—
1 : 400	++	—	++	—	+	—
1 : 800	++	—	+	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Note : Le streptocoque du cas **0** a subi 18 passages, celui du cas **29**, 15 passages et celui du vaccin, 12 passages.

Et cependant le streptocoque que l'on tire des vaccins du commerce, et qui est identique, nous le verrons, au streptocoque variolique conserve bien ses propriétés d'agglutination malgré des passages de veau à veau longtemps répétés et non interrompus par un passage sur l'homme, sauf pour le retrovaccin. Le tableau X fait cependant ressortir des différences entre les diverses souches. Le streptocoque du *retrovaccin* (vaccin suisse) est plus agglutiné que les autres, restés cow-pox véritables, et le streptocoque de la souche de variolo-vaccine créée par Voigt et qui très probablement se laissait agglutiner très fort à l'origine, ne l'est plus actuellement par une dilution 1 : 200.

Il est donc possible que les passages répétés par l'organisme d'animaux à réceptivité analogue à celle de l'homme, soit le veau, soit peut-être aussi le singe et le cheval, n'impriment au streptocoque en question que des modifications incomparablement moins intenses et moins rapides que celles que produisent des passages par les animaux à réceptivité faible et qualitativement différente.

Le streptocoque de la vaccine.

Nous avons rappelé dans la bibliographie, en même temps que les recherches sur le virus variolique, les nombreux essais fait pour découvrir l'agent de la vaccine.

Nous ne reviendrons pas sur la discussion des dualistes et des unicistes

dont un excellent exposé a été publié par GALLI-VALERIO dans le *Centralblatt für Bakteriologie* en 1899.

Sans même s'en rapporter aux arguments en faveur de la théorie uniciste, de beaucoup la plus probable, ni à la conclusion encore plus affirmative de NOCARD, le fait de retrouver un streptocoque spécial d'une manière constante dans la variole avait pour corollaire pour ainsi dire obligé, que le même micro-organisme se rencontrât dans la vaccine.

Nous ne nous étendrons pas sur les microbes divers qui se rencontrent dans les vaccins, ni au point de vue quantitatif, ni au point de vue qualitatif. La bibliographie possède, nous l'avons vu, des documents nombreux à ce sujet. Nous porterons seulement notre attention sur la recherche des streptocoques contenus dans le vaccin.

Le streptocoque, une fois qu'il y eut été signalé par LANDMANN, y fut retrouvé ou nié tour à tour par les auteurs qui suivirent. Ces résultats opposés peuvent s'expliquer par les différences dans les méthodes de recherche (Cf. Historique).

Généralement les streptocoques rencontrés avaient pour les animaux une certaine pathogénité. Ces essais d'infection sont faits tantôt avec le vaccin lui-même, tantôt avec des cultures pures obtenues après deux ou plusieurs passages en milieu artificiel, ce qui ne permet guère de les coordonner ou d'en tirer des rapprochements, et l'on conçoit très bien le peu d'intérêt qui leur fut accordé.

Comme point de départ, nous avons étudié le vaccin produit par l'Institut vaccinogène de l'Etat à Bruxelles (pulpe vaccinale glycérinée) et tel qu'il est mis à la disposition des médecins belges.

Dans une culture sur agar, de 24 heures, faite avec ce vaccin aussitôt après réception (il est alors généralement âgé de 1 à 1 1/2 mois), on trouve toujours des colonies de streptocoques, parfois même extrêmement nombreuses (Pl. II).

Celles-ci sont repiquées et soumises à un essai d'identification par la méthode des agglutinations. La réaction est positive jusqu'à un taux très élevé. Remarquons qu'il ne nous est arrivé que très exceptionnellement de devoir rejeter comme non variolique une souche provenant du repiquage d'une de ces colonies.

Identification du streptocoque vaccinal.

Nous ne réunirons pas en un tableau spécial les réactions obtenues avec les divers streptocoques tirés du vaccin bruxellois et des autres vaccins que nous avons étudiés (voir plus loin), on les trouvera au cours des tableaux qui suivent (Cf. Tableau X).

TABLEAU IX.

Le streptocoque vaccinal n'est pas agglutiné par le sérum sanguin des enfants nouveau-nés ou d'individus non vaccinés.

Agglutination du streptocoque vaccino-variolique du :

par le sang	du nouveau-né A	du nouveau-né B	du nouveau-né C	du nouveau-né D		du nouveau-né E		du nouveau-né F		de V. R. 10 ans	de V. E. 9 ans	de D. W. H. 1 an		de D. W. A. 2 ans		de D. B. M. 8 ans		de D. B. G. 13 ans	
	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Brux. (.....)	Vacc. Brux. (.....)	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2801	2803	Vacc. Brux. 2801	2803	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	+	+	+	+	—	+	—	++	+	++	++	—	—	+	+	—	—	++	++
1 : 12	+	—	—	+	—	—	—	+	++	+++	++	—	—	—	—	—	—	+	+
1 : 25	+	—	—	—	—	—	—	++	+	++	++	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU X.

Il est agglutiné par le sérum sanguin de tout individu vacciné ou variolé, donc aussi par le sérum sanguin de mères vaccinées dont le sérum de l'enfant nouveau-né n'agglutine pas (Cf. tableau I).

Agglutination du streptocoque vaccino-variolique du :

par le sang	de la mère A Vacc. Brux. (......)	de la mère B Vacc. Brux. (......)	de la mère C Vacc. Brux. 2801	de la mère D Vacc. Brux. 2803	de la mère D Vacc. Suisse	de la mère E Vacc. Brux. 2803	de la mère E 2801	de la mère F Vacc. Brux. 2801	de la mère F 2803	d'un enfant 10 ans Vacc. Prux. (......)	de L. F. 36 ans vacc. à 6 ans Vacc. Brux. 2801	de D. B. G. 13 ans vacc. il y a 4 semaines Vacc. Brux. 2810	de D. B. G. 13 ans vacc. il y a 4 semaines Vacc. Suisse
1 : 6	+++	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	+	++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	++	++
1 : 200	++	+	+	++	+	+	+	+	+	++	—	++	++
1 : 400	+	—	—	+	+	—	—	—	+	++	—	—	++
1 : 800	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

par le sang	du cas 30 Vacc. Brux. 2803	du cas 30 2801	du cas 32 Vacc. Brux. 2803	du cas 32 2801	du cas 35 Vacc. Brux. (......)	du cas 44 Vaccin Hambourg Pizza *a.*	du cas 44 Vaccin Hambourg Pizza *b.*	du cas 44 Vacc. Brux. 2810	du cas 49 Vaccin Elberfeld	du cas 49 Variolo-vaccin Voigt (Hambourg)	du cas 49 Vaccin Hambourg Pizza *b.*	du cas 49 Vaccin Hambourg Pizza *c.*	du cas 49 Vaccin Suisse
1 : 6	++	++	++	+	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	++
1 : 12	++	++	++	++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	++	+++	++	++	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	++	++	+	+++	+++	++	+	++	+++	++	+++
1 : 100	++	++	++	++	+	++	++	+	—	+	++	++	++
1 : 200	++	+	++	+	+	+	—	—	—	—	+	+	++
1 : 400	++	—	+	—	+	—	—	—	—	—	+	+	++
1 : 800	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Cette propriété agglutinante est en quelque sorte liée au degré d'immunité dont jouit le sujet ; les données manquent pour établir le rapport exact. Chez un individu vacciné il y a longtemps et qui commence une variole, le taux de l'agglutination est peu élevé, cela ressort nettement du tableau VI (variole).

On sait par la clinique que la mère guérie de variole ne transmet pas l'immunité acquise à un enfant conçu et né après l'affection, mais que l'enfant présente souvent l'immunité quand la femme a été vaccinée avec succès au cours de la grossesse (METSCHNIKOFF).

Nous avons pu constater qu'un enfant né quand la mère se trouve en période d'incubation ou tout au début d'une atteinte de variole, ne possède pas d'immunité, tandis qu'un enfant né à une période plus avancée de l'affection chez la mère, (par exemple au stade pustule, c'est à dire quand déjà il s'est accumulé beaucoup de substance agglutinante, et d'autres, anti-infectieuses) jouit de l'immunité et présente dans son sang une proportion de substance agglutinante un peu inférieure à celle que l'on trouve chez la mère. (Voir tableau V.)

TABLEAU XI.

Cette propriété agglutinante, qui fait défaut avant la vaccination, existe dans le sérum sanguin immédiatement après celle-ci.

Action du sérum du sang :

de D. B. G., âgé de 13 ans,

avant la vaccination | *après la vaccination*

sur le streptocoque	29	48	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse		29	48	Vacc Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	+++	—	++	++		+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	—	+	+		+++	+++	+++	+++
1 : 25	+	—	—	+		+++	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—		+++	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	—		+++	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—		++	++	++	++
1 : 400	—	—	—	—		+	+	—	++
1 : 800	—	—	—	—		—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—		—	—	—	—

TABLEAU XII.

De même, elle apparaît et augmente dans le sérum sanguin au cours de l'évolution de la variole, et ce, dans une proportion parallèle à l'accroissement décrit vis-à-vis du streptocoque variolique : donc le streptocoque vaccinal s'agglutine sensiblement dans les mêmes conditions que le streptocoque variolique.

Action du sérum du sang :

du cas **24**

sur le streptocoque	Stade Pap.-vésic.			Stade Croûtes tombées				Stade Guérison	
	Cas I	Vacc. Brux. (......)		I	Vacc. Brux. (......)	Vacc. Brux. 2801		I	Vacc. Brux 2801
1 : 6	+++	+		++	+	++		++	++
1 : 12	+	+		++	++	++		++	++
1 : 25	+	++		++	++	++		+++	++
1 : 50	—	++		+++	+++	++		+++	++
1 : 100	—	+		++	++	++		+++	++
1 : 200	—	—		—	+	++		++	++
1 : 400	—	—		—	+	+		++	++
1 : 800	—	—		—	—	—		++	+
Contrôle	—	—		—	—	—		—	—

Action du sérum du sang :

du cas **25**

sur le streptocoque	Stade Vésico-pust. Cas I	Stade Vésico-pust. Vacc. Brux. 2810	Stade Pustules I	Stade Pustules Vacc. Brux. 2810	Stade Croûtes tombées I	Stade Croûtes tombées Vacc. Brux. 2810	Stade Guérison I	Stade Guérison Vacc. Brux. 2810
1 : 6	++	+	++	++	+++	—	+++	++
1 : 12	++	+	++	++	+++	++	+++	++
1 : 25	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 100	+	++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 200	—	+	+	++	++	++	++	++
1 : 400	—	+	—	++	—	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+	+	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **40** (jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules 50	Stade Papules Vacc. Suisse	Stade Croûtes tombées 50	Stade Croûtes tombées Vacc. Suisse	Stade Guérison 50	Stade Guérison Vacc. Suisse
1 : 6	++	—	+	+	++	+
1 : 12	++	+	++	++	++	++
1 : 25	+	+	++	++	++	++
1 : 50	+	+	+++	++	+++	+++
1 : 100	+	+	+++	++	+++	+++
1 : 200	—	—	++	++	+++	+++
1 : 400	—	—	+	+	+++	+++
1 : 800	—	—	—	—	++	+++
Contrôle	—	—	—	—	—	—

du cas **49** (jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules 50	Stade Papules Vacc. Suisse	Stade Pustules 50	Stade Pustules Vacc. Suisse	Stade Pustules (autopsie) 50	Stade Pustules (autopsie) Vacc. Suisse
1 : 6	+++	++	+++	++	+	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 50	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	++	++	+++	+++	++
1 : 200	—	+	++	+++	++	++
1 : 400	—	—	—	++	+	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—

TABLEAU XIII.

Cette propriété — réaction agglutinante — qui nait au cours de la variole ou de la vaccine, n'a pas d'action vis à vis d'autres streptocoques. (Cf. le tableau similaire au chapitre de la variole : Tabl. VII.)

Action du sérum du sang :

du cas **24.**

sur le streptocoque	Stade Croûtes tombées Cs	Stade Croûtes tombées Scarlatine Gand	Stade Guérison Cs	Stade Guérison Scarlatine
1 : 6	—	++	—	++
1 : 12	—	++	—	++
1 : 25	—	++	—	++
1 : 50	—	++	—	++
1 : 100	—	++	—	++
1 : 200	—	++	—	+
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

du cas **25.**

sur le streptocoque	Stade pust. Cs	Stade Croûtes tombées Cs	Stade Croûtes tombées Scarlatine Gand	Stade Guérison Cs	Stade Guérison Scarlatine Gand
1 : 6	—	+	—	—	++
1 : 12	—	—	++	—	++
1 : 25	—	—	++	—	++
1 : 50	—	—	++	—	++
1 : 100	—	—	+	—	++
1 : 200	—	—	+	—	+
1 : 400	—	—	+	—	+
1 : 800	—	-	+	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—

du cas **40.**

sur le streptocoque	Stade Papules Puerpéral Gand	Stade Papules Marmorek	Stade Croûtes tombées Puerpéral Gand	Stade Croûtes tombées Marmorek	Stade Guérison Puerpéral Gand	Stade Guérison Marmorek
1 : 6	+	+	++	—	++	—
1 : 12	+	—	+	—	+	—
1 : 25	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

du cas **49.**

sur le streptocoque	Stade Pust. Erysipèle Kràl	Stade Pust. (aut.) Erysipèle Kràl
1 : 6	+++	++
1 : 12	++	+
1 : 25	+	—
1 : 50	—	—
1 : 100	—	—
1 : 200	—	—
1 : 400	—	—
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

Note : Cf. Tabl. XII.

Le streptocoque vaccinal (comme le streptocoque variolique cf. Tabl. VIII) n'est pas agglutiné par les sérums antistreptococciques produits avec d'autres souches streptococciques, tels ceux de Moser, de Marmorek, de Denys, d'Aronson. (Voir au chapitre de la variole, Tabl. VIII.)

A propos des propriétés culturelles du streptocoque de la vaccine, on pourrait répéter ce qui a été dit de celui de la variole. Ici aussi les colonies sur agar sont généralement petites, vitreuses, et celles qui se présentent avec un centre et un bord épaissis dès les premières 24 heures, ne se manifestent pas comme streptocoques vaccinaux aux essais d'agglutination. Cependant la règle n'est pas tout à fait absolue, et l'on constate parfois une légère variabilité dans l'aspect des colonies. De même l'allure des chaînettes peut présenter de faibles différences : ainsi dans une culture en bouillon, la chaînette de la souche Elberfeld a une certaine rigidité qu'on ne voit pas à celles des souches bruxelloise ou suisse.

Quant à la conservation des cultures, elle prête aux mêmes observations que celles formulées à propos du streptocoque varioleux.

De ce chapitre se dégage la déduction suivante :

Déjà les essais positifs d'inoculation de la variole au veau et la transformation du virus variolique en vaccin avaient permis à Nocard d'affirmer la parenté qui les unit et de présumer leur commune origine; maintenant que nous savons que par leurs propriétés d'agglutination, les streptocoques que l'on rencontre dans ces deux affections se rapprochent entre eux et se séparent des autres streptocoques, nous sommes amenés plus près encore de la conception de l'*identité* des deux affections.

Le streptocoque vaccinal dans le vaccin.

Considérons maintenant le streptocoque vaccinal dans son milieu, au point de vue des particularités spéciales que celui-ci lui prête.

Un premier essai de culture fait avec du vaccin bruxellois, précisement en emploi à l'Hôpital, donna un résultat positif.

Il en fut de même d'envois demandés à intervalles successifs et mis en culture aussitôt à la réception. Ils provenaient de huit veaux différents : 2798, 2799, 2801, 2803, 2804, 2810, 2815, 2818.

Un vaccin bruxellois que nous avons conservé, après réception, pendant un mois et demi, ne donna plus de développement de streptocoques; à peine quelques rares colonies de staphylocoques se levèrent

après 48 heures. Les essais de culture en bouillon furent un peu plus favorables quantitativement.

Un autre échantillon de vaccin de Bruxelles, du même âge, et encore en emploi à l'Hôpital, donna les mêmes résultats.

Un vaccin reçu depuis 3 mois ne fournit plus de microbes cultivables, ni en bouillon, ni sur agar.

Il en fut de même d'échantillons plus âgés encore.

Rappelons que ce vaccin est glycériné.

Le directeur de l'Institut vaccinal suisse, M. le Dr Carini, a mis à notre disposition, avec une extrême obligeance, du vaccin de son institut.

Ce vaccin avait été récolté le 3 décembre, 5 1/2 jours après l'inoculation, et fut reçu le 7 février. Par la culture sur agar, nous en avons retiré des colonies de streptocoque spécifique, dont les propriétés sont identiques à celles des souches bruxelloises.

Le règlement du service vaccinogène de l'Académie de Paris ne permit pas de nous envoyer les échantillons de vaccin demandé.

M. le Dr L. Voigt a bien voulu nous faire parvenir sur notre demande du vaccin de la souche variolo-vaccinale qu'il a créée à Hambourg et entretenue par passages ininterrompus sur le veau. Prélevé au 19 mai au 5e jour après l'inoculation, il avait été mélangé immédiatement à 2 parties de glycérine pure et broyé le 27 mai; il nous est parvenu le 29 mai et fut immédiatement mis en culture. Celle-ci ne donna que de rares colonies de staphylocoques, mais dans l'eau de condensation de plusieurs tubes il se développa des streptocoques qui furent repiqués et soumis aux épreuves de l'agglutination. Tous présentaient cette propriété au même taux. Ce vaccin fut également inoculé sur l'homme afin de retirer le streptocoque de l'éruption produite.

Nous nous sommes procurés, par l'intermédiaire amical d'un confrère de Cologne, des vaccins de divers instituts allemands, tels qu'ils se trouvent dans le commerce.

1° Hambourg (Pizza et Abel). D'après les renseignements joints à l'envoi ce vaccin avait été récolté le 19 janvier, au 5me jour d'éruption chez le veau. Il nous est parvenu le 9 février et fut immédiatement mis en culture, sans résultat. Sur des milieux de culture de choix (par exemple additionnés de sérosités humaines) le résultat reste négatif. Tardivement

apparaissent quelques rares colonies chétives de staphylocoques et de diplocoques.

2° Weimar (PFEIFFER). Sorti le 7 février de l'Institut, reçu le 9 février. Dans les essais de culture on ne constate aucun développement microbien.

3° Elberfeld. Sorti de l'Institut le 6 février 1903. Reçu le 9 février : Essais de cultures : négatifs.

4° Cologne. Des indications précises nous manquent. Même résultat négatif en cultures.

Ainsi donc, il est facile de retirer du vaccin récemment recueilli un streptocoque qu'on reconnait comme vaccino-variolique par les épreuves de l'agglutination.

Mais à mesure que le vaccin devient plus âgé, *le streptocoque, ainsi que les autres microbes* qui s'y trouvent, perdent la propriété de se laisser cultiver en milieu artificiel. Remarquons que tous ces vaccins sont glycérinés, or cette disparition progressive et rapide des germes cultivables correspond parfaitement à ce qui a été décrit (Cf. Historique) sous le nom de « action purificative de la glycérine. »

Nous avons vu, dans les travaux qui s'occupent de la question, que les streptocoques sont à peu près les premiers à ne plus pousser dans les cultures, puis progressivement disparaissent les autres germes et spécialement les pyogènes, à qui d'ailleurs il fut prêté le plus d'attention; les derniers qui résistent sont d'ordinaire quelques staphylocoques dorés et blancs (ROSENAU).

Et pourtant ces vaccins restent inoculables à l'homme pendant un temps encore assez long, plusieurs mois en moyenne. Ce fait intéressant était déjà connu en 1883 par KOCH et fut remis en lumière par les défenseurs de la glycérinisation du vaccin et particulièrement par les auteurs tels LANDMANN, DREYER etc., qui voulaient arriver à faire disparaître tous les pyogènes tandis qu'ils croyaient ne garder que le germe inconnu et « non cultivable » du vaccin *(keimfreie Impfstoff)*.

CALMETTE et GUÉRIN prétendent que cette disparition n'est pas absolue et que si on ensemence ces vaccins en bouillon et qu'on les laisse 2 à 3 jours à 37° ils donnent « constamment » lieu à un développement microbien.

Il est certain que les milieux liquides sont plus favorables que l'agar, à preuve que parfois, alors même qu'il ne se développe pas de colonies sur l'agar, on trouve une multiplication d'organismes dans le liquide de condensation. A cette observation se rattache la constatation de SCHULZ, relevée dans la bibliographie.

Néanmoins, d'après nos résultats, le terme « constamment » de Calmette et Guérin nous semble excessif.

Mais, si l'on inocule à l'homme un vaccin âgé, il est facile de retirer des vésicules produites, entre autres micro-organismes, un streptocoque qui a absolument les mêmes propriétés que le streptocoque qu'on peut retirer directement du même vaccin plus jeune. Nous avons pu réaliser l'expérience avec le vaccin de Bruxelles.

Avec les divers vaccins qui n'avaient plus montré de germes cultivables dans les milieux artificiels, nous avons inoculé des enfants non encore vaccinés, et ainsi recueilli et isolé des vésicules produites des streptocoques qui ont été reconnus vaccino-varioliques par la méthode des agglutinations.

Voici le détail de ces opérations (3 insertions par individu) :

Vaccin Hambourg (Pizza et Abel)

1	Résultat tardivement +	
2	» +	
3	» +	
4	—	
5	+	vésicules typiques dont on retire le streptocoque.
6	+	» » » » »
7	+	

Vaccin suisse

1	+	
2	+	
3	+	
4	+	
5	+	
6	+	
7	+	
8	+	
9	+	
10	+	dont on retire le streptocoque.
11	+	dont on retire le streptocoque.
12	—	(revaccination).

Vaccin Weimar

1	+	2 petites pustules.
2	+	3 belles vésicules dont on retire le streptocoque.

Vaccin Elberfeld

1	+	3 belles pustules dont on retire le streptocoque.

Vaccin Cologne

1	?	

Variolo-vaccin Voigt

1	+	3 belles pustules dont on retire le streptocoque.

Pendant toute la période où le vaccin ne donne plus de colonies en cultures mais où il reste inoculable, le streptocoque parait donc se trouver à un état que l'on pourrait qualifier, faute d'un terme plus exact, de *latent* et que l'on pourrait rapprocher de celui où se trouvent des spores charbonneuses, sur lesquelles on a fait agir des antiseptiques pendant un temps trop court pour les tuer : elles ne donnent plus de cultures en milieu artificiel, mais inoculées à des souris, elle se développent et tuent celles-ci.

Une question se pose donc : la glycérinisation du vaccin est-elle utile ?

Nous ne connaissons pas de travail consacré à l'étude de la diminution progressive du nombre de germes cultivables en milieu artificiel par l'effet du vieillissement simple du vaccin non glycériné. Nous ne disposons donc pas de données dont la précision égale celle des travaux de Dreyer, Deeleman, Kirchner, Pfuhl, et permette de les comparer avec ceux-ci.

Nous nous proposons de poursuivre nos recherches dans ce sens, nous bornant actuellement à signaler l'expérience suivante, déjà réalisée

D'un échantillon de vaccin glycériné depuis environ un mois (vaccin bruxellois) et donnant encore une culture abondante, on conserve une partie telle quelle, tandis qu'une autre partie est lavée sur filtre stérile avec la solution physiologique stérile et ensuite desséchée à l'étuve à 23°. Avec chacun des produits, des essais de culture sont faits alors de mois en mois et on voit que la disparition des germes cultivables est à peu près parallèle dans les 2 séries.

On sait d'autre part, par le chapitre de la variole, que le vieillissement des croûtes, sans addition de glycérine, permet de constater une diminution progressive dans la cultivabilité en milieux artificiels des micro-organismes y contenus, et ce, en un délai sensiblement analogue.

Quoiqu'il en soit, les auteurs admettent généralement que l'addition de glycérine accentue les effets du vieillissement, c'est-à-dire hâte l'atténuation de la cultivabilité, en milieux artificiels, des germes divers que renferme le vaccin (1), et l'on peut se demander s'il y a là un réel avantage.

---

(1) Il semble que ce vieillissement se produise extrêmement tôt si la quantité de glycérine est forte et si elle est ajoutée de suite après la récolte. Dans certains instituts on ajoute d'abord 1 partie de glycérine à 1 partie de vaccin récolté et on le conserve ainsi ; un ou deux mois après, au moment du broyage et de l'expédition, on ajoute un 2d volume de glycérine (Bruxelles). Dans d'autres instituts on ajoute directement 2 parties de glycérine à 1 partie de vaccin (Voigt à Hambourg). Enfin dans certains instituts on atteint parfois la proportion de 1 partie de vaccin pour 3 de glycérine, variant cette quantité d'après l'âge et la virulence des récoltes (Berne). En Amérique la moyenne serait de 60 % de glycérine.

Il est possible que le seul rôle efficace attribuable à la glycérine est celui d'entraver, *pendant la conservation du vaccin,* la multiplication des germes étrangers plus vivaces que le streptocoque *à la température ordinaire.*

Pluralité des streptocoques.

MARMOREK avait cru trouver, — et il a défendu encore récemment sa manière de voir, — un argument décisif en faveur de l'unicité des streptocoques dans le fait qu'on pouvait faire acquérir aux souches les plus diverses une pathogénité analogue pour le lapin, puisque, par des passages successifs, on pouvait les rendre toutes érysipélogènes et plus tard septicémiques pour cet animal. De cette unicité des streptocoques il déduisait que toute affection streptococcique chez l'homme relevait de son sérum.

Devant les insuccès dans la pratique de la nouvelle méthode (actuellement aisément explicables), NEUFELD alla jusqu'à prétendre que dans le sang de l'homme il n'apparaît pas de substances immunisantes après une affection streptococcique.

PETRUSCHKY partageait la conviction de l'unicité des streptocoques, mais admettait la formation de substances immunisantes. Néanmoins il ne lui fut pas possible de répéter les expériences de MARMOREK et il met en doute l'action curative, même préventive du sérum antistreptococcique de MARMOREK.

BORDET, au contraire, put confirmer les résultats positifs attribués au sérum par son auteur, vis-à-vis du streptocoque correspondant.

ARONSON, à la suite d'une première série d'essais pour la préparation d'un sérum, arrive également à la conception de l'unicité des streptocoques. Toutes les souches qu'il emploie, il les fait passer par l'organisme de la souris et constate que son sérum a des propriétés antitoxiques vis-à-vis de ses souches, alors que le sérum de MARMOREK ou de TAVEL n'en a pas. Notre travail montre (page 244) que précisément les passages par l'organisme des animaux, et ici en particulier par la souris, modifient les souches originales dans le sens de l'unification, — vis-à-vis de la souris tout au moins — et sont ainsi causes d'erreurs d'interprétation. MEYER a publié récemment une observation analogue.

De ces diverses études, sans donc trancher encore la question de l'unicité ou de la pluralité des streptocoques, il s'était dégagé que l'action immunisante et curative d'un sérum antistreptococcique ne se manifeste à un degré appréciable que vis-à-vis de la souche qui a servi à l'immunisation.

Maintenant que nous connaissons plusieurs affections à streptocoques,

nous en trouvons une confirmation dans le fait que l'une n'immunise pas contre l'autre. La nature le démontre surabondamment : un individu peut contracter successivement la rougeole, la scarlatine, le vaccine, parfois encore la variole, quoique toutes ces affections donnent une immunité de longue durée. Nous ne citons dans l'énumération ni la varicelle ni l'érisypèle qui n'assurent qu'une immunité beaucoup plus courte. Faisons remarquer de plus qu'un individu qui a traversé les fièvres éruptives, où intervient le streptocoque, n'est nullement indemne d'angines ou d'affections pyogènes streptococciques, comme nous avons pu l'observer en clinique.

Ces faits plaident déjà contre l'unicité des streptocoques.

SCHOTTMÜLLER (1903) essaye d'établir une différenciation par l'absence, la présence ou l'intensité des propriétés hémolytiques des cultures faites sur milieux renfermant de l'hémoglobine.

MEYER (1902) s'écarte de la conception d'unicité des streptocoques, et ce, spécialement à propos des propriétés d'immunisation et d'agglutination, de même SOMMERFELD (1903), qui se base sur une étude comparative des propriétés immunisantes et préventives des divers sérums.

On peut invoquer aussi la spécificité de la réaction immunisante du sérum antiscarlatineux de MOSER.

Aussi les autres sérums antistreptococciques sont-ils actuellement tous polyvalents. Introduite par DENYS, cette façon de faire est adoptée maintenant par TAVEL, ARONSON, MARMOREK. De plus d'une façon générale on évite les passages par l'organisme des animaux de laboratoire.

Et cependant, les travaux les plus récents accusent un retour vers l'ancienne conception de l'unicité des streptocoques.

ARONSON (1903) ne voit dans les réactions d'agglutination que des réactions individuelles, qui ne se rapportent donc pas à un groupe. On pourrait discuter la formation de ses groupes, mais sans nous engager dans les détails, nous opposons l'ensemble de notre travail à cette manière de voir.

MENZER (1903) défend aussi l'unicité des streptocoques. Mais des circonstances extérieures, dit-il, peuvent influer énormément et dans des sens divers sur leurs propriétés biologiques.

On voit par nos tableaux, qu'au contraire de ces affirmations, les combinaisons multiples et variées des réactions d'agglutination présentent une constance de ces propriétés, telle que notre travail tout entier plaide absolument pour la pluralité des streptocoques avec des spécificités diverses, et la possibilité de former des groupes définis.

Applications cliniques des sérums antistreptococciques de Marmorek, de Denys, d'Aronson.

Le rôle d'agent d'infection concommittante au stade de suppuration, que l'on attribuait en partie au streptocoque, avait déjà suggéré des essais de sérothérapie.

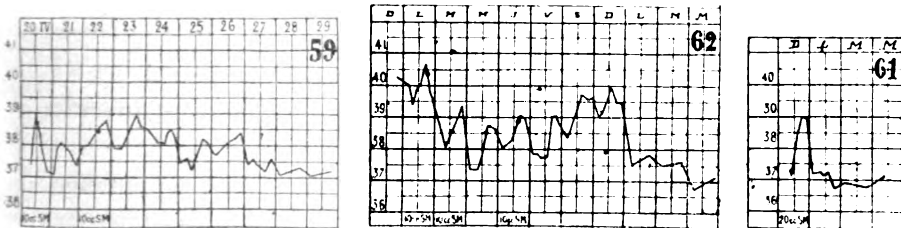
Sous l'influence de la théorie de l'unicité des streptocoques on s'était adressé au sérum antistreptococcique, sans plus.

Ces injections furent pratiquées d'abord dans 6 cas par Lindsay en 1899; elles furent reprises récemment par Schoul, et l'auteur crut pouvoir conclure à un effet favorable.

Les conclusions de notre travail modifient sensiblement la base du raisonnement sur lequel reposent ces tentatives et les développements qui précèdent sont de nature à éveiller des doutes quant aux succès à en attendre.

Pour reprendre ces expériences, nous nous sommes servis du sérum de Marmorek, de Denys et d'Aronson, en ayant soin de mesurer la température des malades à intervalles rapprochés.

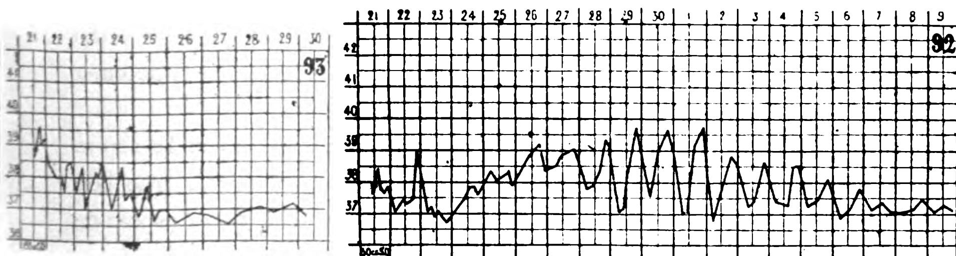
Ces relevés sont exprimés par les courbes thermiques ci-dessous :



Cas **59**. — D. B. G., 6 ans, vaccinée?. Variole d'intensité moyenne. — Injection de 10 c.c. + 10 c.c. de sérum de Marmorek.

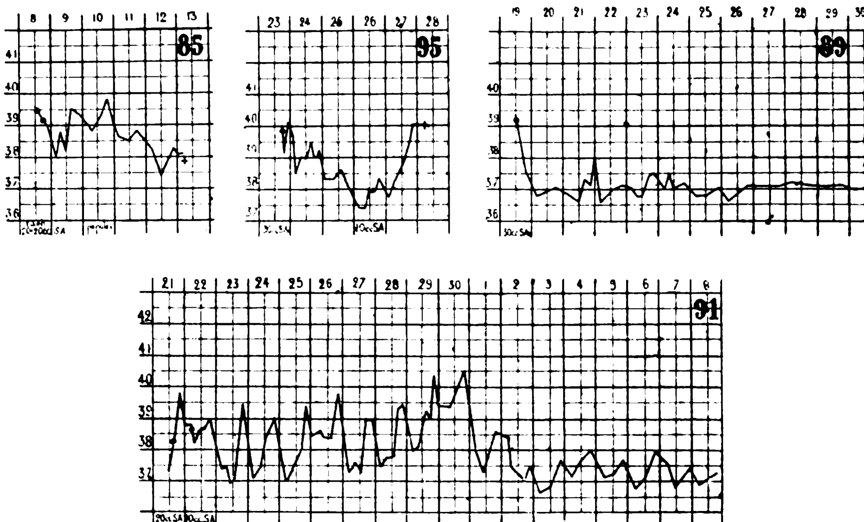
Cas **62**. — D. B. A., 21 ans, jamais vacciné. Variole confluente. — Injection de 10 + 10 + 10 c.c. de sérum de Marmorek.

Cas **61**. — V. E. J., 32 ans, vacciné dans l'enfance. Varioloïde. — Injection de 20 c.c. de sérum de Marmorek.



Cas **93**. — F. M., 42 ans, vacciné dans l'enfance. Variole moyennement grave. — Injection de 150 c.c. de sérum de Denys.

Cas **92**. — C. A., 5 ans, non vacciné. Variole confluente grave. — Injection de 50 c.c. de sérum de Denys.



Cas 85. — G. L., 50 ans, vacciné dans l'enfance. Variole hémorragique. — Injection de 10 + 20 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 95. — V. D. W. E., 23 ans, jamais vacciné. Variole hémorragique. — Injection de 30 c.c. et 10 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 89. — C. P., 28 ans, vacciné dans l'enfance. Variole moyennement grave. — Injection de 20 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 91. — O. E., 10 ans, non vacciné. Variole confluente grave. — Inj. de 20 + 10 c.c. de sérum d'ARONSON.

Ces graphiques confirment bien ce que nous avions présumé.

On n'y retrouve pas ces chutes caractéristiques de l'action d'un sérum efficace.

L'injection n'a pas non plus d'action sur la période de suppuration.

Les chutes de température qui se sont produites après des injections faites au début de la période de défervescence du stade d'invasion ne peuvent pas être attribuées d'une façon un peu certaine au sérum, car en dépit de l'injection, on voit la température suivre encore sa marche ascendante pendant plusieurs heures. Ce fait est surtout manifeste dans la courbe thermique du cas 61 (varioloïde).

Une faible action (cas 89) pourrait pourtant être attribuée au sérum d'ARONSON, ce que les épreuves d'agglutination laissaient soupçonner d'ailleurs (Cf. tableau d'agglutinations VII).

Au contraire les succès signalés dans la scarlatine avec le sérum antistreptococcique scarlatineux de MOSER, permettent d'espérer que l'on obtiendra assez facilement avec le streptocoque spécial tiré des cas de variole un sérum thérapeutiquement efficace.

Nous reviendrons ultérieurement sur nos expériences d'immunisation des chevaux.

Valeur étiologique du streptocoque variolique.

Nous ne discuterons pas encore la question de savoir si le streptocoque variolique intervient *seul* dans l'étiologie de la variole ou de la vaccine.

Outre les réactions d'agglutination, décrites dans ce travail, et l'importance qu'on leur accorde pour d'autres affections, on pourrait invoquer à l'appui de cette interprétation les résultats favorables obtenus par le sérum antistreptococcique scarlatineux de MOSER.

Mais même pour cette affection, certains auteurs soulèvent l'hypothèse de l'existence d'un micro-organisme encore inconnu, vivant en symbiose avec le streptocoque.

Il résulte de nos recherches que dans la variole, la rougeole et la varicelle interviennent aussi des streptocoques à propriétés spéciales. Ces faits rendent la supposition de la symbiose moins probable.

De plus, nous avons démontré que l'inoculation de vaccin animal à l'homme et l'évolution de la vaccine qui y fait suite, provoque l'apparition, à un haut degré, des propriétés agglutinantes vis-à-vis du streptocoque variolique; là encore se montre la grande importance du streptocoque vaccino-variolique.

Mais, comme dans l'étude des streptocoques en général il y a encore de très nombreuses inconnues, nous ne voulons pas encore, de la seule méthode des agglutinations, déduire le rôle étiologique du streptocoque variolique, quoique l'on se soit cru autorisé à une pareille conclusion dans la question de la fièvre typhoïde et que tout récemment KOLLE et GOTSCHLICH (Deut. med. Woch., 23 Juillet 1903) considèrent cette méthode comme suffisante pour établir l'identité et la spécificité des souches de vibrion du choléra.

Le streptocoque variolique n'est presque pas pathogène pour le lapin ou pour le cobaye. On peut le rendre pathogène pour une espèce animale, entre autres méthodes, par des passages successifs, mais dès lors, il perd ses propriétés caractéristiques (Voir p. 244).

Le nombre d'animaux sur lesquels l'expérience peut se faire utilement, se trouve ainsi notablement réduit, ce sont ceux qui prennent la vaccine.

Par là, les conditions d'expériences deviennent plus difficiles et plus longues, d'autant plus qu'elles se compliquent de questions d'ordre général sur les streptocoques.

Comme ces expériences demandent un temps assez long, nous nous sommes décidés à publier dans le présent travail ce qu'on pourrait appeler la partie clinique de nos recherches.

Dans une seconde publication nous réunirons, comme partie expérimentale, les recherches sur la pathogénité des souches streptocciques que nous avons isolées de la variole.

C'est après l'exposé de ces expériences que nous nous prononcerons d'une façon ferme sur la spécificité du streptocoque variolique dans l'étiologie de la variole et de la vaccine.

Sérodiagnostic.

Dès maintenant, on peut baser, croyons-nous, sur les données de notre travail une méthode de sérodiagnostic de la variole.

Pour un individu jamais vacciné et peut-être pour celui dont la vaccination remonte à de nombreuses années, il est simple. Nous savons qu'à l'apparition de l'exanthème la maladie a déjà une certaine durée et qu'il s'est déjà formée une assez forte quantité de substance agglutinante.

Pour un individu qui a été vacciné, il y a naturellement une cause d'erreur et le sérodiagnostic doit être complété par la recherche du streptocoque spécial dans le sang de l'individu.

La méthode des agglutinations permet de plus de faire le diagnostic différentiel de la variole de la varicelle en se rappelant que l'immunisation contre la varicelle n'a qu'une durée très éphémère. Il suffit donc de posséder les deux souches streptococciques et d'y faire agir le sang de l'individu suspect.

Nous ne nous cachons cependant pas que par suite des difficultés pratiques d'avoir constamment des cultures suffisamment homogènes pour l'agglutination, le sérodiagnostic de la variole ne pourra pas toujours se faire en un délai aussi court que celui de la typhoïde, et n'atteindra pas, pour le moment du moins, l'importance de celui-ci.

Maintenant que nous connaissons l'intervention d'un streptocoque spécial et dans la scarlatine et dans la variole, il est permis de croire à la présence de streptocoques spéciaux dans d'autres affections fébriles éruptives.

Nous avons entrepris des recherches dans ce sens avec un résultat positif. En nous basant sur les réactions d'agglutination, il nous a été possible d'isoler et de caractériser des souches de streptocoques spéciaux pour la rougeole et pour la varicelle (Cf. pages 215 et 240).

Et en étendant par analogie ces données dans le domaine de la pathologie animale, on peut se demander si dans la clavelée on ne rencontrerait pas également un streptocoque spécial. En effet, la clavelée

est étroitement apparentée aux affections précédentes. GALLI-VALERIO, dans son étude sur l'état actuel de la question, ainsi que les principaux auteurs de médecine vétérinaire, insistent sur cette parentée : tels FRIEDBERGER et FRÖHNER, NOCARD et LECLAINCHE. D'après ces derniers « il est à priori évident que l'élément de la contagion est analogue à celui de la vaccine et de la variole ».

Conclusions.

I. Dans le sang prélevé aseptiquement du cœur, à l'autopsie de tout varioleux, on trouve du streptocoque pur. Le nombre varie avec le stade, avec prédominance pour le stade papule et papulo-vésicule.

II. On retire également ce streptocoque pur du sang pris sur le vivant; ainsi que des manifestations éruptives avec prédominance pour le stade de la vésicule développée.

III. Le streptocoque, retiré pur du sang varioleux et des manifestations éruptives, est agglutiné par le sang de tout varioleux.

Le sérum sanguin d'un varioleux quelconque agglutine chacun des streptocoques tirés des cas de variole.

Le sérum sanguin d'un varioleux n'agglutine pas les autres streptocoques, exceptés ceux, spécifiques d'autres affections que le malade aurait traversées : tels le streptocoque de la vaccine, celui de la scarlatine, celui de la rougeole.

Le sérum sanguin de tout individu vacciné agglutine le streptocoque variolique, mais ordinairement à un taux moindre qu'après une atteinte de variole.

Le sérum sanguin d'individus non vaccinés ou d'enfants nouveau-nés n'agglutine pas le streptocoque variolique.

La propriété agglutinante du sérum sanguin vis-à-vis du streptocoque variolique naît et s'accroit au cours de l'affection.

On ne constate pas un accroissement comparable de la propriété agglutinante vis-à-vis d'autres streptocoques.

Des sérums antistreptococciques faits avec d'autres streptocoques, tels celui de MOSER ou bien les sérums polyvalents de MARMOREK, d'ARONSON, de DENYS, n'agglutinent pas le streptocoque variolique, alors qu'ils agglutinent à un haut degré le ou les streptocoques qui ont servi à leurs préparation.

La propriété agglutinante existe également dans la sérosité des manifestations éruptives.

IV. On retrouve le streptocoque variolique dans les croûtes, et aussi dans l'air des salles des varioleux où il est porté par des poussières.

V. Ce streptocoque pénètre dans l'organisme humain généralement par les voies respiratoires et la variole débute dans les 2/3 des cas par une angine dont les produits catarrhaux sont infectieux.

L'angine correspond alors à la première ascension thermique. De là le streptocoque se répand dans le sang et s'arrête dans la peau (stade papule), où il prolifère (stade vésicule), produisant ainsi la 2[de] ascension thermique. Cette infection périphérique est vaincue par l'invasion leucocytaire (stade pustule) et, tandis que sous la lésion l'épiderme se sépare, la pustule se dessèche et devient croûte.

VI. Dans les abcès post-varioliques on peut retrouver le streptocoque variolique. Une septicémie postvariolique peut être provoquée par le streptocoque variolique. Mais ce streptocoque subit au cours de ces complications des modifications qui tendent à en altérer les propriétés caractéristiques. Ces altérations se reproduisent expérimentalement chez les animaux.

VII. Des divers vaccins on retire un streptocoque qui présente des propriétés d'agglutination identiques à celles du streptocoque variolique.

Le streptocoque vaccinal n'est pas agglutiné par le sérum des enfants nouveau-nés ou d'individus non vaccinés.

Il est agglutiné par le sérum sanguin de tout individu vacciné ou variolé, donc aussi par le sérum de mères vaccinées dont le sérum de l'enfant nouveau-né n'agglutine pas.

Cette propriété agglutinante, qui fait défaut avant la vaccination, existe dans le sérum sanguin inmédiatement après celle-ci.

De même, elle apparait et augmente dans le sérum sanguin au cours de l'évolution de la variole et ce, dans une proportion parallèle à l'accroissement décrit vis-à-vis du streptocoque variolique.

VIII. Donc, le streptocoque vaccinal s'agglutine sensiblement dans les mêmes conditions que le streptocoque variolique. Ces deux streptocoques peuvent donc être considérés comme identiques.

IX. Par l'addition de glycérine au vaccin, il peut devenir difficile, quand le vaccin est âgé, d'y démontrer la présence du streptocoque par la

simple culture. L'inoculation à l'homme permet de le retirer de la vésicule formée.

X. Les propriétés d'agglutination, décrites ci-dessus, sont donc spécifiques pour le streptocoque variolique et vaccino-variolique.

XI. Les données du travail tout entier tendent à faire admettre la pluralité des streptocoques, et la possibilité de constituer des groupes définis.

XII. Aussi l'injection de sérums antistreptococciques, non spécifiques pour le streptocoque variolique, tels celui de DENYS, celui de MARMOREK, celui d'ARONSON, sont inefficaces au point de vue thérapeutique dans la variole.

XIII. Les réactions d'agglutination établissent la possibilité d'un sérodiagnostic de la variole.

En terminant ce travail, nous exprimons nos remercîments les plus vifs,

d'abord à notre chef, M. le professeur R. BODDAERT, directeur de la clinique interne à l'Université de Gand,

à M. le Dr L. CRUYL, chef de service à l'Hôpital civil de Gand, dirigeant le quartier des varioleux, qui s'est empressé de mettre son service à notre disposition avec la générosité la plus large,

aux internes qui se sont succédés au quartier des varioleux : MM. G. LEBOUCQ, MAES, DE MEULEMEESTER, DELPLACE et D'HOORME, pour l'aide dévoué qu'il nous ont prêté, enfin

à M. D'HONDT, directeur de l'Hôpital civil de Gand, que nous avons toujours trouvé prêt à nous seconder dans les circonstances relevant de son domaine.

Gand, 1 août 1903.

Bibliographie.

Abba, J. : *Sopra un baccillo patogeno invenuto nella polpa vaccinica.* Rivista d'igiene, 1891.

Aronson : *Unters. über Streptococcen u. Antistreptococcenserum.* Berl. medic. Gesellsch., Juli 1902. Münch. med. Woch.

— *Weitere Unters. über Streptococcen.* Deutsche med. Wochenschr., Juni 1903.

Ascher u. Symansky : *Bakteriologische Erfahrung über die Königsberger Thierlymphe.* Zeitschr. f. Hyg., 1898.

Bareggi : *Sul'essenza del contagio vajoloso.* Gaz. d'Ospitali, 1886.

Baclère, Chambon et Ménard : *Le pouvoir antivirulent du sérum de l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale ou variolique.* Ann. Inst. Pasteur, 1899.

v. Besser : *Ein noch nicht beschriebener Bacillus der Variola vera.* Centralbl. f. Bakt. Bd. 13.

Beumer et Peiper : *Zur Vaccine-Immunität.* Berl. klin. Wochenschr., 1895.

Billings : *The effect produced upon the blood by vaccination.* New-York med. News, 1898, vol. 73.

Blaxall : Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.

Bordet : *Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique.* Ann. Inst. Past., 1897.

Buttersack : *Ueber ein Gebilde, welches sich in Trockenpräparaten von Vaccine und Variola-lymphe sichtbar machen lässt.* Arb. a. d. Kais. Ges. Amt., IX, 1893.

— *Ueber Vaccine.* Deutsch. med. Wochenschr., 1893.

— *Weiteres über das von mir beschriebenes Gebilde aus Vaccinelymphe.* Berl. klin. Wochenschr., 1895.

Calmette et Guérin : *Recherches sur la vaccine expérimentale.* Ann. Inst. Pasteur, 1901, p. 161.

Caroteus et Coert : *Virulenz der Vaccinelymphe,* 1878.

Chambon et Saint Ives Ménard : *Epuration de la pulpe vaccinale glycérinée.* Bull. de l'Acad. de méd., 1872 et Bull. de la Soc. centr. de méd. vét., XLVI, p. 743.

Chauveau, Viennois et Meynet : *Vaccine et variole.* Rapport de la Commission lyonnaise ; Recueil de méd. vét., 1865, juin et juillet.

Chauveau : *Production expérimentale de la vaccine naturelle.* Rec. de méd. vét., 1866, mars.

— *Des conditions qui président au développement de la vaccine dite primitive.* Rec. de méd. vét., oct. 1866.

— *Nature du virus vaccin.* C.-R. de l'Acad. des sc., 10 et 24 févr. 1868, et Rec. méd. vét., 1868.

Clarke : *Einige Beobachtungen über die Morphologie der Sporozoën von Variola sowie über die Pathologie der Syphilis.* Centralbl. f. Bakt. Bd. 17, 1895.

Combemale et Marivint : *Des abcès consécutifs à l'éruption variolique.* Bull. méd. du Nord, 1892.

Copeman : *The bacteriology of vaccine lymph.* Brit. med. journal, 17, VI, 1893, p. 986, 1256.

— *Small pox and Vaccinia.* The Practitioner, vol. 56, 1896.

— *Natural history of vaccinia.* Lancet, may 1898.

Cohn : Virchow's Arch., Bd. LV, 1872.

Cornil et Babès : *Note sur le siège des bactéries dans la variole, la vaccine et l'érysipèle.* Soc. méd. des hôpitaux, 10 août 1883.

— *Les Bactéries.* 3e éd., t. II, p. 255, Paris, 1885.

Coze et Feltz : *Recherches expérimentales sur la présence des infusoires et l'état du sang dans les maladies infectieuses.* Strasbourg, 1866.

— *Recherches cliniques et expérimentales sur les maladies infectieuses.* Paris, 1872.

CRAMER et BOYCE : *The nature of vaccine immunity.* Brit. med. Journ., 1893.

CROOKSHANK : *On the bacteriology of vaccine lymph.* Transactions VII. Internat. congres hygien.. London, 1892, Bd. II, 1891.

DEELEMAN : *Ueber den Bakteriengehalt der Schutzpockenlymphe.* Arb. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, XIV, 1898, p. 88, suivi d'une note de MAASSEN.

DELISLE : La médecine moderne, 1901.

DENIER : *La vaccine chez le lapin et ses modifications sous l'influence des injections du sérum de génisse vaccinée.* Ann. d'hyg. publique, 1901.

DENYS et MARCHAND : Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1896 et 1897.

DENYS ET LECLEF : Ibid. 1895.

DOUGALL : Glasgow med. Journal, 1886.

DRÄER : *Ueber den Vaccinemikroorganismus* BUTTERSACK's. Centrallbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.

DREYER : *Bacteriolog. Untersuch. von Thierlymphe.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVII, 1898.

EISELSBERG : *Nachweiss von Erysipelcoccen in der Luft chirurgischer Krankenzimmer.* Langenbeck's Archiv, 1887.

FELIX : *Les réactions consécutives à l'inoculation vaccinale.* Bulletin de la soc. vaudoise des sciences nat., 1900.

FERRONI et MASSARI : *Sulla pretesa scoperta di Guarnieri a. la infezione vaccinica e vajolosa.* Riforma Medica, 1893.

FISCHER : *Ueber Variola und Vaccine, etc.* Münch. med. Wochenschr., 1890, 28 oct.

FREHER : *Ueber die bakteriologischen Beziehungen des Pockenstoffs.* Vortrag gehalten im Aerzteverein zu Stettin, 3 Nov. 1894.

FREYER : *Die Uebertragung von Variola auf Kälber behufs Erzeugung von Vaccine.* Zeitschr. für Hygiene, Bd. 21.

FROSCH, B. : *Bericht über die Thätigkeit der Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage.* Berlin, 1896.

FUNCK : *Der Vaccine und Variola erreger.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901, p. 921.

FÜRBRINGER : *Die jüngsten Pockenfälle im Krankenhause Friedrichshain.* Deutsch. med. Wochenschr., 1896.

GALLI-VALERIO : *Affections varioleuses, état actuel des études sur les rapports qui existent entre elles.* Centrallbl. für Bakt. XXV, 1899, p. 380 et 424.

GARRÉ, C. : *Ueber Vaccine und Variola.* Deutsch. med. Wochensch., 1887.

GRIGORIJEW : *Ueber Mikroorganismen bei Vaccine und Variola,* Ref. in BAUMGARTEN's Jahresbericht, 1889.

GUARNIERI : *Ueber die Parasiten der Variola und der Vaccine.* Mitth. XI Internat. med. congr. in Rom.

GUARNIERI, G. : *Ricerche sulla patogenesi ed etiologica dell' infezione vaccinica e vajolosa.* Arch. per le scienze mediche, XVI, 1892.

GUNDOLIN : *Zur Frage der Schutzpockenimpfung.* Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 37.

GUTTMANN : *Bacteriologische Untersuchungen des Inhaltes der Pockenpusteln.* Virchow's Arch. Bd. 102, 1886, p. 296 u. Bd. 108.

HACCIUS : *Variolo-vaccine.* Genève et Paris, 1894.

HLAVA : *Serum vaccinicum und seine Wirkung.* (Böhmisch), Ref. Centralbl. f. Bakt. 1895.

— *Versuche mit dem Serum von vaccinierte, variolisierte und vaccino-variolisierte Thieren.* Mittheil. d. Böhmische Akad., 1896. Ref. ibid.

HLAVA : *Vysnam mikroorganisme pri variole.* Sbornik lekarsky, Prag, 1887. Ref. ibid.

HÜCKEL : *Die Vaccinekörperchen, nach Untersuchungen an der geimpften Hornhaut des Kaninchen.* Ziegler's Beitr., 1898.

ISCHIGAMI : *Ueber die Kultur des Vaccine-resp. Variolaerregers.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.

JUHEL-RENOY et DUPUY : *Recherches expérimentales sur l'identité de la variole et de la vaccine.* Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., Paris, 1894, VI.

JUREWITSCH : *Ueber den vererbten und intraüterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften.* Centrallbl. f. Bakt., 1903.

KENT : *The virus of vaccinia and its cultivation.* Lancet, 21 mai 1898.

KIRCHNER, M. : *Ueber den Keimgehalt animaler Lymphe.* Zeitschrift für Hygiene, XXIV, 1897, p. 536.

KLEBS : *Der Mikrococcus der Variolavaccine.* Arch. f. experim. Pathologie. Bd. X, 1880.

KLEIN : Report of the local Government board, 1897-98. Ref. : Centrallbl. f. Bakt.

KOCH (u. FEILER) : *Die Untersuchungen im kaiserlichen Gesundheitsamt über die Mikrococcen der Vaccine.* Deutsche med. Wochenschr., nº 34, Bd. X, p. 500, 1883.

KÜBLER : *Geschichte der Pocken und der Impfung* v. Coler's Bibliothek, 1901.

LANDMANN : *Der Vaccinemikroorganismus* BUTTERSACK'*s.* Hyg. Rundschau, 1894.

— *Finden sich Schutzstoffen in dem Blutserum der Individuen welche Variola bez. Vaccine überstanden haben.* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 18, 1894.

— *Bakteriolog. Untersuch. über den animalen Impfstoff.* Hyg. Rundschau, 1895.

LE DANTEC : *Infection par le streptocoque dans la variole.* Soc. médic. des Hôpitaux, 10 juin 1892.

— *Les microbes secondaires de la vaccine.* Gaz. méd. de Paris, 1895, p. 445.

— *Etude bactériologique de la variole.* Arch. de méd. navale, 1895.

LEMOINE : *Contribution à l'étude bactériologique de la pulpe vaccinale glycérinée.* Revue d'hyg., 1897, p. 732.

LEONI : *Sulla scoperta del modo di rendere bacteriologicamente puro il vaccino animale.* Rivista d'igiene e sanita publica, vol. VII.

— *Ueber die Faktoren der specifischen und pathogenen Aktivität der Pockenlymphe.* Mitth. XI. med. Congres in Rom.

LESNI, O. : *Sugli studi eseguiti intorno al fattori del attivita spezifica et patogena del vaccino.* Rivista d'Igiene, 1890, 325, — 10e congrès internat. med. Rome.

LINDSAY : *On antistreptococcic serum in the treatment of small-pox.* Brit. med. Journ. 1899.

MALJEAN : *Recherches sur les microbes du vaccin et en particulier sur les coccus de la vaccine rouge.* Gaz. hebd., 1893, p. 282 et 283.

MARMOREK : *Le streptocoque et le sérum antistreptococcique.* Ann. Inst. Pasteur, 1895.

— *La toxine streptococcique.* Ann. Inst. Past., t. XVI, p. 169, 1902.

— *L'unité des streptocoques pathogènes pour l'homme.* Ann. Inst. Past., T. XVI, p. 172, 1902.

MAROTTA : *Ricerche sul microparassito del vajuolo.* Rivista clinica e terapeutica, 1886.

METSCHNIKOFF : *L'immunité dans les maladies infectieuses.* Paris, 1901.

MEYER : *Die Agglutination der Streptococcen.* Deutsch. med. Wochenschr. 1902.

— *Zur Einheit der Streptococcen.* Berliner klin. Wochenschrift, 1902.

J. MEYER : *Ueber Antistreptococcenserum.* Deutsch. med. Wochenschr., 1903, 19.

MENZER : *Das Antistreptococcenserum und seine Anwendung beim Menschen.* Münch. medic. Wochenschr., 1903.

MIGULA : *Der Keimgehalt und die Widerstandfähigkeit der Bakterien der animalen Lymphe.* Arb. aus dem bakt. Inst. d. techn. Hochschule zu Karlsruhe, II, 1898, p. 65.

MONTI : *Ueber Aetiologie der Variola.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.

MOSER : *Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptococcenserum.* Jahrbuch f. Kinderheilk., Bd. 57, 1903; Wiener klin. Wochenschr. N° 41, 1902; Berliner klin. Wochenschr. N° 1, 1903.

— *Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachantistreptococcenserum.* Verhandl. d. 74ten Vers. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher und Arzte in Carlsbad, 1902.

MOSER u. v. PIRQUET : *Agglutination von Scharlachstreptococcen durch menschlichen Serum.* Ibid.

NAKANISHI : *Bacillus variabilis lymphæ vaccinalis.* Centrallbl. f. Bakt. Bd. 27, 1900.

NEUFELD : *Treten in menschlichen Blute nach überstandenen Streptococcenkrankheiten Antikörper auf?* Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

NEIDHART : *Wissenschaftliche Mittheilungen über keimfreie Lymphe.* Referat erstattet auf der Versammlung der Vorstände der staatlichen Lymphegewinnungsanstalten in Frankfurt a. M. am 20 u. 21. XII, 96, Allgem. med. Centralzeitung N° 101, 104, 1896.

OBERMEYER : *Beiträge z. Kenntniss der Pocken.* Virchow's Archiv, 54, 1872.

OGATA : *Ueber Sporozoa der Vaccinelymphe und deren Bedeutung für die Krankheit.* Hyg. Rundschau, 1895.

PANZELOW et CZAPLEWSKI : *Beiträge zur Lehre von der Staphylococcen der Lymphe.* Centrallbl. für Bakt., XXV, 1899, p. 141.

PETRUSCHKY : *Ueber Antistreptococcenserum.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.

PFEIFFER : *Ueber die Züchtung des Vaccineerregers etc.* Centrallbl. f. Bakt. Bd. 18, 1895.

— *Die neueren seit 1887 vorgenommenen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinnecontagiums.* Zeitschr. f. Hygiene. XXIII, p. 306.

PFEIFFER, L. : *Die bisherigen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinecontagiums, etc.* Zeitschr. für Hygiene, Bd. 3.

— *Ein neuer Parasit des Pockenprozesses aus der Gattung sporozoa.* Korresp. bl. d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen, 1887 u. 1898.

PFUHL : *Weiteres über den Keimgehalt der Lymphe aus d. Königl. Impfanstalt in Hannover.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX.

PIANA et GALLI-VALERIO : *Sulla morphologia dei parassiti del vajuolo umano.* Riforma medica, 1894.

POURQUIER et DUCAMP : *Sur l'identité de la vaccine et de la variole.* La semaine médicale, 1873, p. 476.

PROTOPOPOFF : *Zur Bacteriologie der Variola.* Zeitschr. für Heilkunde, Bd. 11, 1890.

QUIST : *Untersuch. über die Wirkungen der Vaccinemikrococcen.* Petersburger med. Wochenschrift, 1883, n° 46.

— *Die künstliche Zuchtung des Kuhpockenimpfstoffs.* Berl. klin. Wochenschr., 1893, n° 23.

REED : *On the apperience of certain amoeboid bodies in the blood of vaccinated monkeys and children and in the blood from cases of variola.* Journal of experimental medecine, 1897.

REMBOLD : *Versuche über den Nachweis von Schutzstoffen in Blutserum bei Vaccine.* Centrallbl. f. Bakt., vol. XVIII, 1895, p. 119.

REMOUCHAMPS : *Microbiologische onderzoekingen over de pokken.* IVde Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres te Groningen, 1893.

ROSENAU : *Die keimtötenden Eigenschaften des Glycerins in Bezug auf Impfvirus.* Gesellsch. Amer. Bakt. — Ref. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.

ROTHE : *Verhütung unangenehmer Impffolgen.* Deutsche med. Wochenschr., 1900, no 12,

RUETE u. ENOCH : *Ueber Vaccinereinculturen etc.* Deutsche med. Wochenschr., 1893, no 23.

SABRAZÈS et JOLY : *Sur un nouveau streptothrix fréquemment isolé du vaccin de génisse.* Soc. de Biol., 29 janvier 1898.

SALMON : *Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variole.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897. p. 289.

SAN FELICE et MALATO : *Studien über die Pocken.* Centrallbl. für Bakt., XXV, 1898, p. 641.

SAQUÉPÉE : *Etude sur la flore bactérienne du vaccin.* Thèse de Lyon, 1896.

SCHOTTMÜLLER : *Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogener Streptococcen durch Blutagar.* Münch. med. Wochenschr., no 20, 1903.

SCHOULL : *Le sérum antistreptococcique comme moyen de traitement dans la variole.* Sem. méd., 1903, p. 84.

v. SICHERER : *Beitrag zur Kenntniss der Variolaparasiten.* Münch. med. Wochenschr., 1895.

SOBOTKA : *Zur Kenntnis des Vaccineprocessus.* Zeitschr. f. Heilk. Bd. 14.

SOMMERFELD : *Vergl. Unters. über Antistreptococcensera nebst einigen Bemerkungen über die Kultur und Virulenz der Streptococcen.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.

STADELMANN : *Pockenrecidiv oder Varicelle oder Variola.* Deutsche med. Wochenschr., 1896.

STERNBERG : *Wissenschaftliche Untersuchung über das specifische Infectionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.

SWOBODA : *Zur Lösung der Variola und Varicellenfrage.* Wien. klin. Wochenschr., 20 et et 27 Nov. 1902.

TACONNET : *Variole congénitale.* Echo méd. du Nord, 14 déc. 1902.

TANAKA : *Ueber die Untersuchung des Pockenerregers.* Deutsche med. Wochenschr., 1902.

TAVEL u. KRUMBEIN : *Ueber Streptococcenserumtherapie.* Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1901.

TEDESCHI : *La Immunizzazione del Vaccino e del Vajuola.* Trieste, 1901.

TENHOLT : *Die Bakterien der Kälberlymphe.* Correspondenzbl. der allg. ärtzlichen Vereins von Thüringen, 1887, no 6.

TROISIER : *L'agent virulent de la vaccine.* Gaz. des Hôp. 1887.

UNNA : *Dei Histopathologie der Hautkrankheiten.* Berlin, 1894.

VAGEDES : *Mittheil. über eine Pockenepidemie in Berlin.* Deutsch. med. Wochenschr. 1896.

VAN DE VELDE : *De la nécessité d'un sérum antistreptoccique polyvalent.* Arch. d. médec. 1897.

VAN DER LOEFF : *Ueber Proteiden oder Amœben bei Variola vera.* Monatshefte f. prakt. Derm. 1887.

VIANNAY : *Deux cas de brièveté de l'mmunité vaccinale.* Lyon med., 1900, oct.

VOIGT : Deutsch. med. Wochenschr., 24 décembre 1887.

VOLK u. DE WAELE : *Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris.* Wiener klin. Wochenschr. no 49, 1902.

v. Wasilewski : *Ueber die Form und Färbbarkeit der Zellenschlüsse bei Vaccineimpfungen (Cytoryctes vaccinæ)*. Centrallbl. für Bakt., Bd. 21, 1897.

— *Beiträge zur Kentniss des Vaccineerregers*. Zeitschr. für Hyg. und Infektionskr. Bd. 37, 1901.

Wassermann : *Ueber Variola*. Charité Annalen, 1895.

Weigert : *Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken*. Breslau, 1874.

— *Ueber pockenähnliche Gebilde im parenchymatösen Organen*. Habilitationschrift, Breslau, 1875.

Zagari : *Alcuna ricerche sperimentali sulla sieroterapia antivajolosa*. L'ufficiale sanitario, 1897.

Explication des Photogrammes.

PLANCHE I.

Fig. 1. — Streptocoques dans un frottis de sang du cas 29. — × 900. La présence d'une capsule partiellement colorée autour du streptocoque a enlevé à celui-ci une partie de sa netteté.

Fig. 2. — Streptocoques dans le frottis de la rate du cas 29. — × 900.

Fig. 3—6. — Agglutination du streptocoque, *pour justification des signes employés dans les tableaux*.

Fig. 3. — Culture homogène de streptocoque en bouillon (—). — × 300.

Fig. 4. — Agglutination légère (+). — × 300.

Fig. 5. — » moyenne (++). — × 300.

Fig. 6. — » forte (+++). — × 300.

Le procédé de reproduction n'a pas permis de conserver aux streptocoques, vu le faible grossissement, la netteté désirée bien qu'elle existe sur le négatif original.

PLANCHE II.

Fig. 1. — Culture de 48 heures, sur agar, de Vaccin Bruxellois ensemencé au moment de la réception de celui-ci. — gr. nat.

Fig. 2. — Coupe de l'amygdale du cas 32; partie de la surface pharyngienne. Desquammation épithéliale.

A, B : détritus cellulaires et micro-organismes. — C : vaisseaux thrombosés. — × 80.

Fig. 3. — Coupe de l'amygdale du cas 32, partie profonde; invasion du tissu adénoïde interfolliculaire par le streptocoque variolique disposé surtout en diplocoques. — × 900.

Fig. 4 (dessin). — Eruption, stade papule, coupe parallèle à la surface de la peau au niveau de la couche des papilles dermiques; groupe de micrococues dans la base d'une papille. — × 900.

PLANCHE III.

Fig. 1. — Eruption, stade vésicule débutante, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 100.

E : papilles du derme. — D : lamelles cornées superficielles. — F : épithélium normal. — C : épithélium en dégénérescence. — B : exsudat vésiculaire. — A : vacuoles renfermant des éléments cellulaires (épithéliaux et leucocytaires) en dégénérescence.

Fig. 2. — Eruption, stade vésicule développée, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 100. La vésicule est fortement étalée en champignon.

C : partie centrale de l'élément éruptif. — A : éléments cellulaires en dégénérescence au milieu desquels se trouvent de petits amas de streptocoques.

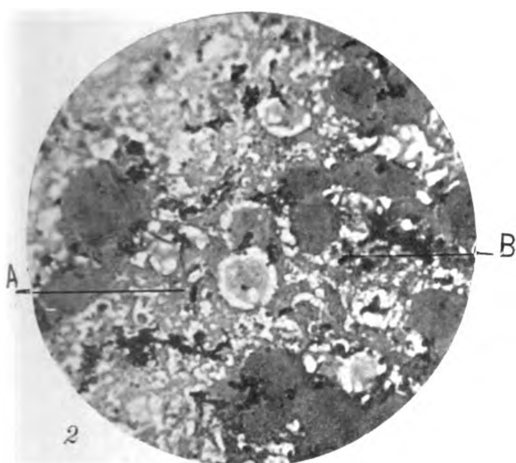
PLANCHE IV.

Fig. 1. — Eruption, stade pustule, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 25.

A : lamelles cornées superficielles. — C : Epithélium normal. — E : traînées vasculaires du derme entourées d'éléments inflammatoires. — D : reste épithélial entre deux parties où s'est faite la perforation de l'épiderme. — B : follicule pileux.

Fig. 2. — Eruption, stade pustule, extrémité droite de la figure précédente. — × 100.

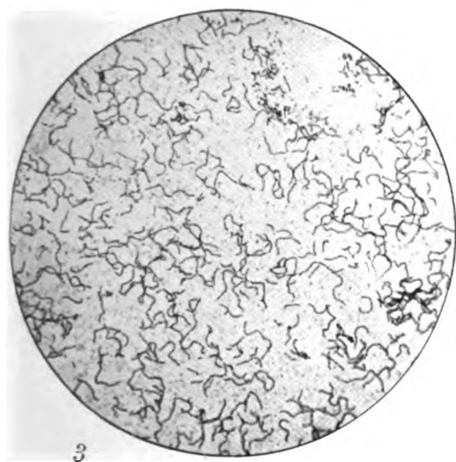
D : épithélium normal. — C : Lamelles cornées superficielles. — A : éléments cellulaires en dégénérescence, surtout leucocytaires, dus à l'invasion inflammatoire. Il n'y a plus que de rares restes de cellules épithéliales. — B : trabécules cloisonnants.



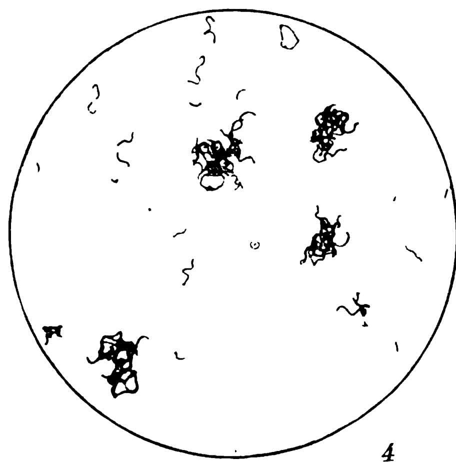
2



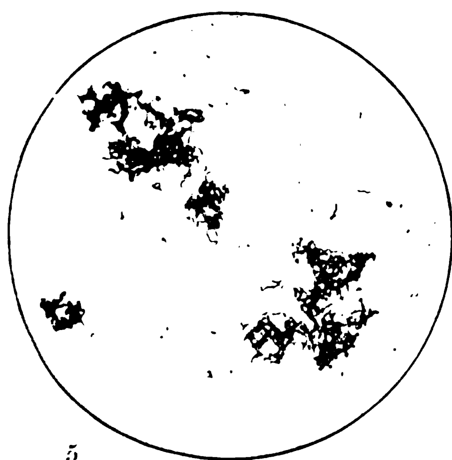
1



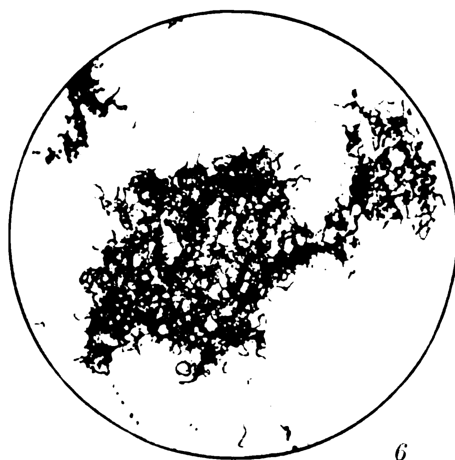
3



4

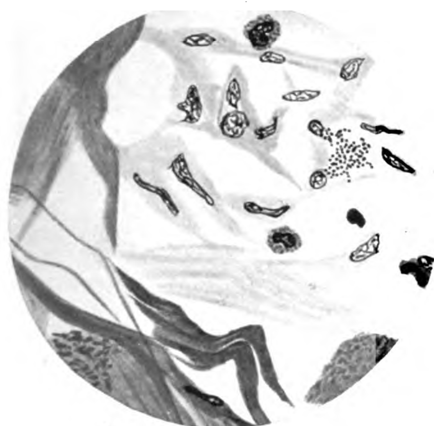


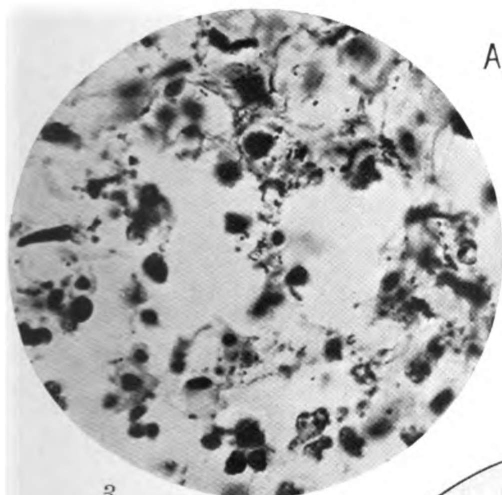
5

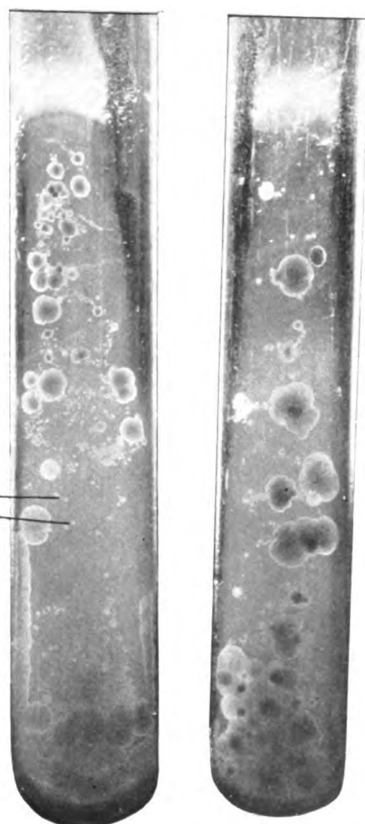


6

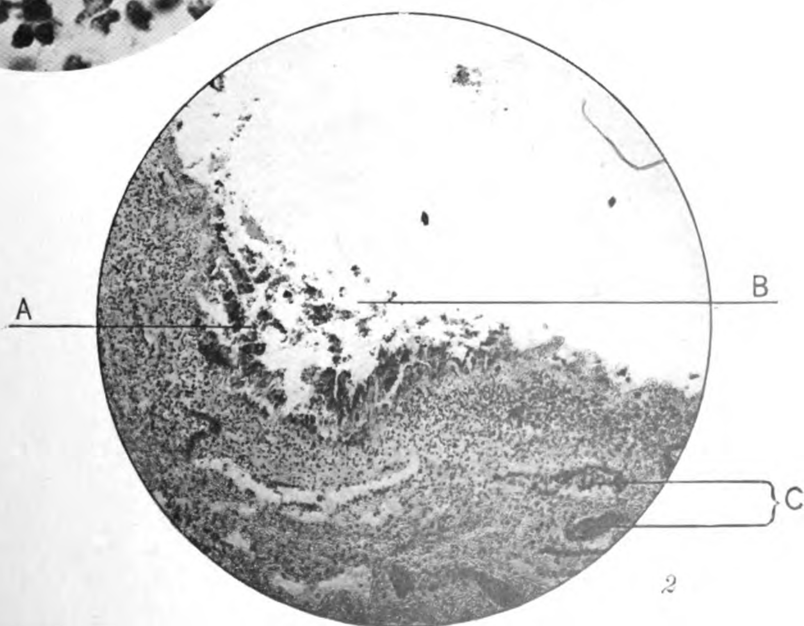
ÉTAB[ts] JEAN MALVAUX, SC.


4

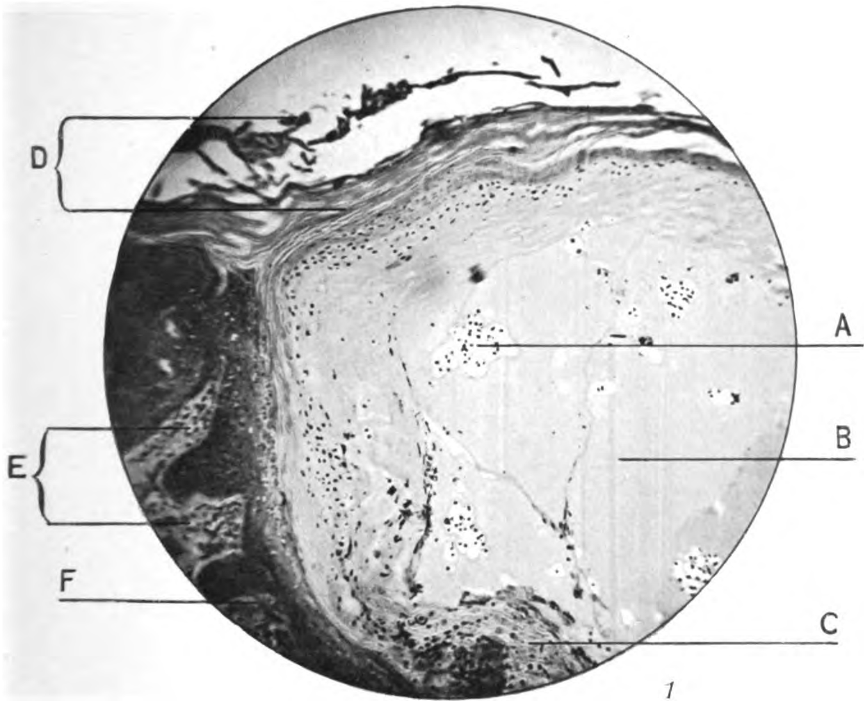

3



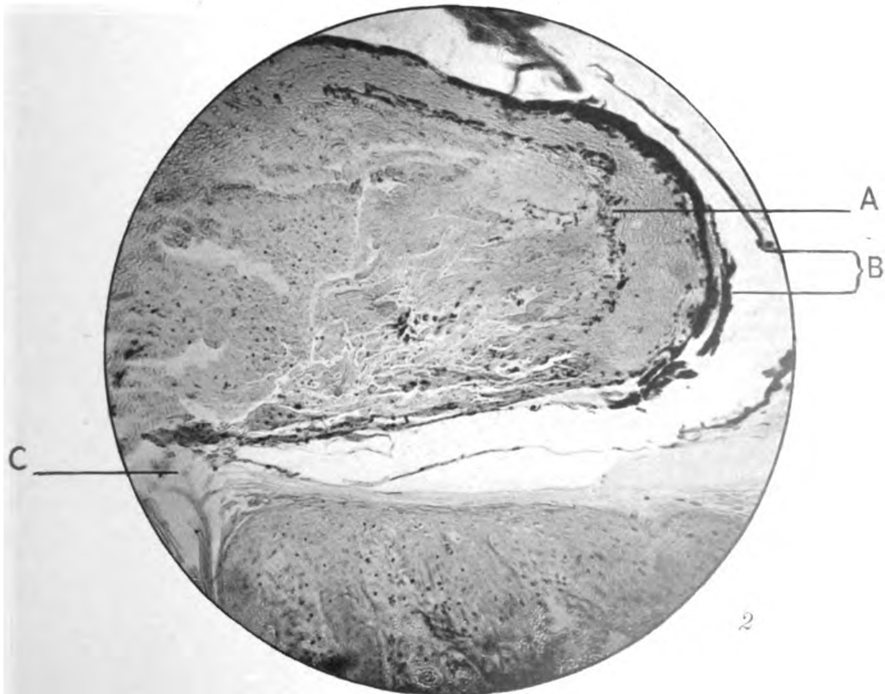
1



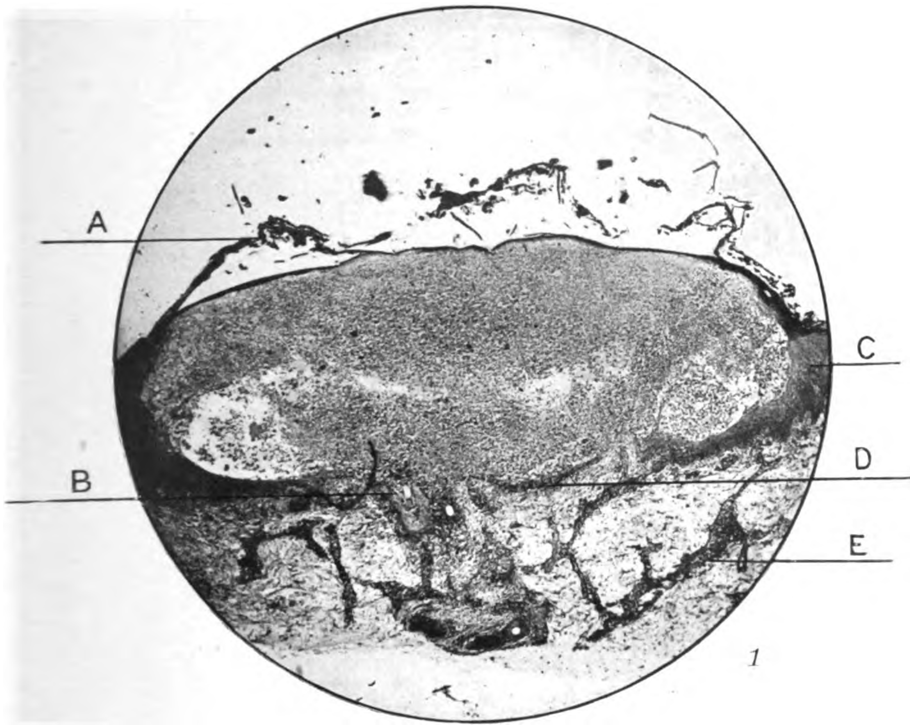
2

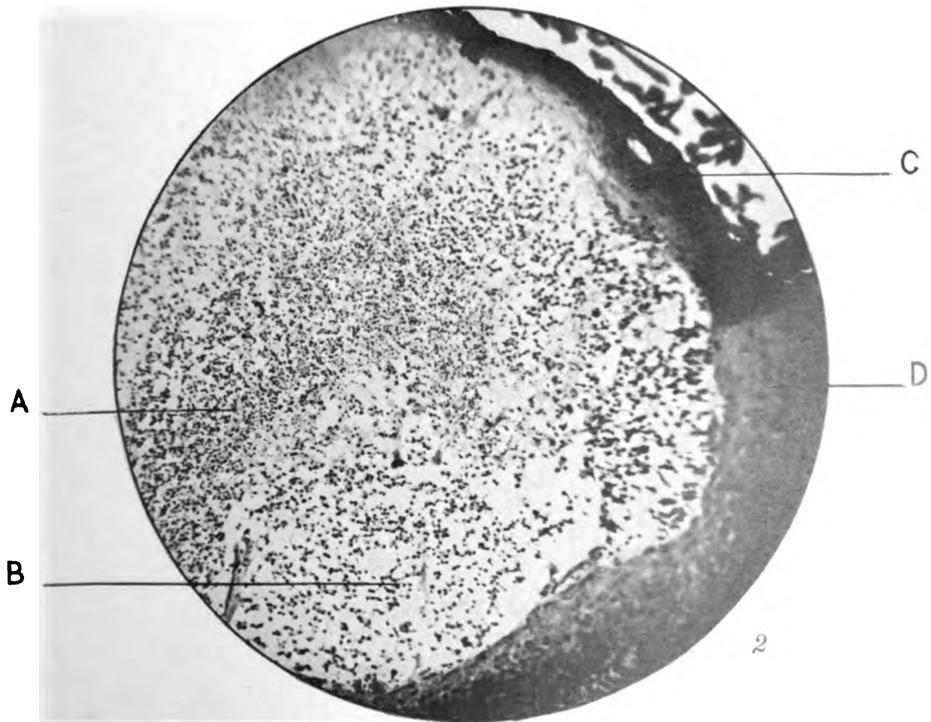


1



2


A
B
C
D
E
1


C
D
A
B
2

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAK. U. PHYSIOLOG. CHEMIE ZU ROSTOCK.
(DIREKTOR : PROF. R. KOBERT.)

Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr.

VON

Dr DANIEL HELMAN,
aus Lodz (Russ.-Polen).

Mit einer Doppeltafel.

Dank Prof. KOBERT wurde ich in die Lage versetzt einige Untersuchungen über Glycogen und Melanin in den sie enthaltenden Geweben sowie auch Thierversuche mit dem Farbstoff vornehmen zu können.

Äusserer Umstände halber war ich leider nicht im Stande das Vorgenommene in der Weise und Ausführlichkeit zu bearbeiten, wie ich es anfangs beabsichtigt habe. Nichtsdestoweniger gelang es mir einige Thatsachen festzustellen, deren Veröffentlichung nicht ohne Interesse sein dürfte. Ohne meine Schuld erfolgt der Abdruck sehr verspätet.

I.

Nachdem das Glycogen von CL. BERNARD und HANSEN in der Leber entdeckt worden war, ist es bald ein Gegenstand vieler Untersuchungen geworden, namentlich wegen seiner Wichtigkeit für die Lehre der Leberfunctionen und des Diabetes mellitus. Auch sein Vorkommen in den Muskeln erwies sich bald als von grosser physiologischer Bedeutung.

Dieses Kohlenhydrat bildet ferner einen geringen aber constanten und wichtigen Bestandtheil *fast aller in Entwickelung begriffenen Zellen* des

thierischen und menschlichen Organismus. Endlich wurde es auch in *manchen kryptogamischen Pflanzen*, wie Ascomyceten, in Tuber melanosporum, Aethalium septicum, Mucor Mucedo, Saccharomyces cerevisiae, etc. gefunden (KÜHNE). BÜTSCHLI hat es später auch in *Gregarinen, Infusorien, Cestoden*, etc. nachgewiesen. In Eingeweidewürmern ist es sogar recht reichlich enthalten. Aus *Schnecken* stellte es LANGE in unserem Institute dar. In den Organen des *Embryos* wird es fast überall und zwar ebenfalls in relativ grossen Mengen aufgefunden (BERNARD, KÜHNE).

Im Allgemeinen bildet das Glycogen einen Bestandtheil aller solcher Gewebe, in welchen ein lebhaftes Zellenwachstum vorhanden ist; dadurch finden wir auch das Glycogen bei pathologischen Zuständen, wo eine Zellenproliferation und Zellenproduction stattfindet, wie z. B. in *bösartigen Neubildungen*, die sich gewöhnlich sehr rasch entwickeln. Nach LUBARSCH (1) wird das Glycogen als pathologisches Product in nachstehenden Fällen aufgefunden :

1) *im Blute* bei Vermehrung des Zucker- und Peptongehaltes (GABRITSCHEWSKY), bei kachektischen Zuständen in Folge von chronischen Magen- und Darm- Catarrhen, Lungen- und Knochentuberculose (CZERNY). Das Auftreten des Glycogens ist hier nach LUBARSCH durch Gewebszerfall bedingt.

2) *in weissen Blutkörperchen* bei Entzündungen und Eiterungen (EHRLICH).

3) *In den Nierenepithelien* besonders in HENLE'schen Schleifen bei Diabetes (EHRLICH, PASCHUTIN, ABELES, FRERICHS); und endlich

4) in *bösartigen Geschwülsten*, wo das Glycogen « Ausdruck eines veränderten und gesteigerten Stoffwechsels der Zellen ist ». (LANGHANS, NEUMANN und and.).

Uns hier interessirt die Frage der Glycogenbildung in den Geschwülsten.

NEUMANN (2) war der erste, der in den Neubildungen Glycogen nachgewiesen hat. Die ausführlichsten Untersuchungen über diesen Gegenstand verdanken wir LANGHANS (3). Auf Grund einer sehr grossen Anzahl von Untersuchungen (über 1000 Tumoren) kam LANGHANS zum Schlusse, dass das *Glycogen nur in einer geringen Zahl der Neubildungen (20 %) sicher nachgewiesen werden kann*, viel häufiger dagegen wird es gänzlich vermisst.

LUBARSCH (1) konnte diese Thatsache bestätigen. Er erweiterte die Lehre über Tumorenglycogen und hat manche Thatsachen festgestellt, die grosses Interesse verdienen : in den entzündlichen Granulations-

geschwülsten, wie Tuberkel, Gummata, Leproma, Actinomycosis, Lymphoma, war Glycogen niemals gefunden, obgleich die Untersuchung gleich nach der Operation vorgenommen wurde. In den meisten gutartigen Geschwülsten, wie Fibromen, Myomen, Osteomen, Angiomyomen und Leiomyomen fehlt auch das Glycogen regelmässig.

Lubarsch hat auch bemerkt, dass die Geschwülste des Greisenalters viel weniger Glycogen enthalten, als z. B. Hodentumoren oder Knochensarcome, die bei jugendlichen Personen auftreten. Eine Ausnahme bilden nur die hypernephroiden Tumoren der Niere, die mehr dem reiferen Alter eigentlich sind und eine grosse Menge Glycogen enthalten.

Bevor ich zur Beschreibung der durch mich untersuchten Fälle übergehe, möchte ich noch im Kurzen das Verhalten vom Glycogen zum Melanin erwähnen.

Gestützt auf microscopische Prüfungen hat Lubarsch den wichtigen Satz aufgestellt : *Glycogen und Melanin schliesen sich gegenseitig aus.* In melanotischen Geschwülsten konnte er nämlich nie Glycogen nachweisen. Diese Thatsache, welche meines Wissens noch von niemand nachgeprüft worden ist, verdient eingehend studiert zu werden, und darum habe ich auf diesen Punkt besonders geachtet. Ein analoges Verhältniss liegt, wie Rosenfeld (4) behauptet, zwischen *Fett* und *Glycogen* vor. In der Fütterungsleber und in der Phosphorleber schwindet das Glycogen, auch die Chloroformleber ist fetthaltig aber glycogenfrei. Die Fettleber nach Pancreasextirpation zeigt reine Fettinfiltration verbunden mit Aglycogenie. Füttert man die Tiere mit Zucker, so findet man in der Leber wohl reichlich Glycogen, aber kein Fett. Lässt man die Tiere nach Phloridzinvergiftung weiter leben, so bildet sich Glycogen, aber das Fett verschwindet.

Andererseits theilen Desgrez und Bouchard (5) mit, dass sie auf Grund einer grossen Anzahl von Tierexperimenten zum Schlusse gekommen sind, dass das Fett eine Quelle für Muskelglycogen sei, dass ferner das Muskelglycogen sich vornehmlich durch unvollständige Oxydation des Fettes bildet.

Handelt es sich nun bei den melanotischen Tumoren um eine Umwandlung des Glycogens in Melanin, oder besitzen die melanotischen Geschwülste eine eigenthümliche Eigenschaft, dass sich in ihnen das Glycogen nicht bilden kann?

Es liegen mehrere indirekte Beweise für die Richtigkeit der ersten Anschauung vor, obgleich die Thatsache selbst noch nicht festgestellt wurde.

Wir werden noch später auf diesen Punkt zurückkommen; hier

möchte ich noch den LUBARSCH'en Satz citieren : « Auf Grund des Nachweises der glycogenbildenden Thätigkeit der Nebenniere nehme ich an, dass diesem Organ die Function zukommt, aus dem im Blut- und Saftstrome zugeführten Materiale eine eigenthümliche, in der Glycogenbildung ihren Höhepunkt erreichende Modification des Eiweisses herzustellen, welches an anderen Stellen zur Pigmentbereitung benutzt werden könnte. » LUBARSCH *bestätigt also die Möglichkeit der Entstehung des Melanins aus Eiweisstoffen und seine nahe Verwandschaft zum Glycogen.* Ich brauche wohl nicht erst besonders anzuführen, dass die modernen Anschauungen über die im Eiweissmolekül enthaltenen Komplexe nicht recht zu dieser Anschauung passen, und dass daher einige neue Analysen erwünscht sein mussten.

Die Tumoren, die ich zur Glycogen- und Melaninbestimmung verwendet habe, stammen aus der chirurgischen Klinik und aus dem anatomopathologischen Institute in Rostock, manche auch aus Wien und Graz, und wurden mir durch Prof. KOBERT, GARRÉ, A. THIERFELDER, KRETZ und CHIARI in liebenswürdiger Weise geliefert, wofür ich an dieser Stelle meinen innigsten Dank aussprechen möchte.

Zur Darstellung des Glycogens und Melanins hahe ich fast alle empfohlenen Methoden angewendet, wobei ich mehrfach mich überzeugen konnte, dass doch die älteste, die BRÜKE-KÜLZ'sche Methode gleichzeitig die beste ist. Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden werde ich bei der Beschreibung der Tumorenuntersuchungen gleichzeitig auch die angewendete Methode ausführlich angeben.

TUMOR N° 1.

Fibrosarcom aus dem Rücken ohne Pigment (Prof. GARRÉ). — Die Untersuchung wurde vorgenommen 3 Stunden nach der Operation, welche vom Prof. GARRÉ selbst ausgeführt wurde. Das Gewicht des harten apfelförmigen Tumors betrug 24 gr. Microscopisch untersucht zeigt der Tumor sehr verschiedene characteristische sarcomatöse Zellen, zwischen denen viel interstitiales Gewebe vorhanden war. 12 gr. des Tumors wurden nach der BRÜCKE'schen (7) Methode bearbeitet. Er wurde in kleine Stückchen zertheilt, in einer Reibschale zerrieben, und dann in 2 °/o KOH-Lösung mehrere Stunden (3) tüchtig gekocht. Der gewonnene Brei wurde danach durch ein Leinwandtuch colirt und das Filtrat so lange mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid (BRÜCKE'sches Reagenz) behandelt, bis das Reagens keine Trübung mehr mit dem Filtrate ergab. Der Zusatz der BRÜCKE'schen Lösung hat, wie bekannt, den Zweck, die noch in Lösung befindlichen eiweissartigen Stoffe und den beim Kochen entstandenen Leim auszufällen. Nach Entfernen der Eiweisskorper wurde zu dem Filtrate 2 faches Volumen absoluter Alcohol zugegeben. Es bildete sich bald eine Trübung und am nächsten Tage entstand am Boden des Gefässes ein schneeweisser Niederschlag, der nach Abfiltriren, Auswaschen

mit Alcohol, Aether, Austrocknen bei 110° in Thermostat und endlich im Exsiccator uber H_2SO_4, 0,0358 reines Glycogen gab, das alle ihm eigenthümliche physikalische und chemische Eigenschaften besass. *Die Glycogenmenge betrug also 0,278 % des frischen Tumors.* Nach Kochen mit 2 % Schwefelsäure und Neutralisiren mit NaOH bekam das Glycogen die Eigenschaft, die FEHLING'sche Lösung zu reduciren. Die Gährungsprobe wurde in diesem Falle nicht vorgenommen.

Von dem anderen Theile des Tumors (12 gr.) wurde das Glycogen nach der von KISTIAKOWSKI (8) empfohlenen Methode abgeschieden. Im Gegensatz zu allen anderen Verfahrungsweisen (Auskochen der Gewebe in 2 % Kalilösung) verwendet KISTIAKOWSKI die Kälte und schwache Säurelösungen, die aber doch stark genug sind, um die diastatischen Fermente unwirksam zu machen und keinen Uebergang des Glycogens in Zucker stattfinden zu lassen. Der in kleine Stückchen zerschnittene Tumor wurde in einem abgekühlten Mörser tüchtig zerrieben und dann mit kalter 1 % Salzsäurelösung mehrere Mal ausgezogen. Diese Manipulation musste 10—12 Mal wiederholt werden, bis das Extract keine Reaction mehr auf Glycogen gab. Hierauf wurde der Extract mit der BRÜCKE'schen Quecksilberjodidjodkaliumlösung behandelt, der Eiweissniederschlag entfernt und das Filtrat mit 2-fachen Volumen Alcohol versetzt. *Das Gewicht des gewaschenen und getrockneten Glycogens betrug 0,0288,* also weniger als bei der ersten Hälfte des Tumors. Die durch Kochen des Glycogens mit verdünnter H_2SO_4 entstandenen Zuckerflüssigkeit gab eine sehr deutliche TROMMER'sche Reaction. Bei Gährung bildete sich etwas Kohlensäure, die aber wegen ihrer geringer Menge nicht quantitativ bestimmt werden konnte.

Hierbei möchte ich erwähnen, dass diese Methode ziemlich viel Zeit in Anspruch nimmt und dass trotzdem mittelst derselben *das Glycogen nicht gänzlich aus* dem Gewebe ausgezogen wird, wovon ich mich überzeugen konnte bei Nachprüfung des gebliebenen Breies. Der Vortheil dieser Methode liegt darin, dass man bei diesem Verfahren das Glycogen in seiner natürlichen Beschaffenheit, so wie es in dem Gewebe enthalten ist, erhält.

TUMOR No 2.

Granulom auf der Basis eines Naevus entstanden (Prof. GARRÉ). — Der Tumor bildet eine leicht pigmentirte Granulationsgeschwulst, die nach Entfernung des Fettgewebes 1,36 gr. Gewicht hat. Der Tumor wurde sofort nach der Operation in kleine Stückchen zerschnitten, in einem Mörser zerrieben und dann mit 2 % KOH-Lösung gekocht. Die Eiweisskörper wurden wie gewöhnlich mittelst der BRÜCKE'schen Lösung ausgefällt und das klare Filtrat mit dem 2 fachen Volumen absoluten Alcohol versetzt.

Erst nach 3 Tagen entstand auf dem Boden des Gefässes ein sehr geringer schmutzig grauweisser Niederschlag, der nach Abfiltriren und Trocknen sich nicht in warmem Wasser löste. Mit verdünnter H_2SO_4 gekocht gab er keine Spuren von Zucker, d. h. die TROMMER'sche Reaction fiel ganz negativ aus.

Diese Analyse liefert also einen neuen Beweis dafür, dass *die Granulome kein Glycogen enthalten.*

TUMOR No 3.

Dermoidcyste des Mundbodens (Ranula), op. von Prof. GARRÉ. — Eine glatte weichductuirende Geschwulst von Hühnereigrosse. Von dem reichlichen weissen käseartigen

Inhalt wurden 20 gr. entnommen und nach Methode von SALKOWSKI bearbeitet. Die käsige Masse wurde in 200 gr. siedendes Wasser geworfen und zum starken Sieden erhitzt, unter Zusatz einer Spur Essigsäure, wobei sich eine Menge von Eiweisskörpern ausgeschieden hat.

Die Masse wurde dann durch Leinwand colirt und abgepresst. Das Filtrat bis etwa 100 gr. eingedampft und dann mit dem BRÜCKE'schen Reagens versetzt. Das nach Entfernung der Eiweisskörper gewonnene Filtrat war wasserklar, farblos und gab mit Jod keine deutliche Reaction auf Glycogen.

Nichtdestoweniger habe ich 25 gr. des Filtrates mit dem 2 fachen Vol. Alcohol versetzt, wobei momentan eine deutliche Trübung entstand, die nach 18 Stunden einen weissen Niederschlag gab, welcher alle characteristischen Eigenschaften des Glycogens besass. Aus 20 gr. dieses Tumors wurde 0,0145 Glycogen gewonnen, d. h. 0,072 %.

Die TROMMER'sche Reaction gab einen relativ voluminösen röthlichen Niederschlag. Auch die Gährung fiel positiv aus.

TUMOR N° 4.

Myoma uteri, operirt von Prof. GARRÉ. — Eine sehr grosse, harte, apfelförmige Geschwulst von 1200 gr. Die Untersuchung wurde erst am 3. Tag nach der Operation vorgenommen. 1/4 des Tumors, also 300 gr. habe ich nach Vorschlag von KÜLZ (10) in Stücke zerschnitten, in 1 Liter siedendes Wasser geworfen und eine 1/2 Stunde tüchtig durchgekocht. Die ganz weich gewordenen Stückchen wurden dann in einer Porzellanschale zerrieben, zerdrückt und der Brei zurück in das Wasser gebracht, nachdem demselben 10,0 KOH zugefügt worden war. Nach Eindampfen bis 200 gr. Volumen, Erkalten, Neutralisation mit HCl, Fällen mittelst BRÜCKE'scher Lösung, und Abfiltriren, bekam ich eine milchige Flüssigkeit, die sich nicht abfiltriren liess. Bei Zusatz von KOH verschwand die Trübung, die kleinste Spuren von verdünnter Salzsäure riefen sie wieder hervor.

In Paraffin löste es sich nicht; es war also kein Fett. Nach Zusatz von Alcohol wird die Flüssigkeit ganz klar; sie wurde danach mit dem 2 fachen Volumen Alcohol behandelt. Schon nach 20 Stunden entstand eine sehr reichliche Menge weissen Niederschlages. Um die Reste der Eiweisskörper vollständig zu entfernen werden wieder Paar Tropfen Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid zugefügt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat wieder mit Alcohol versetzt unter starkem und fleissigem Umrühren. Das auf dem Filter gesammelte Glycogen ist zuerst mit 62 %, dann mit 90 %, dann mit absolutem Alcohol gewaschen, bei 100°—105° getrocknet und endlich in einen Exsiccator gebracht worden.

Die untersuchten 300 gr. des Tumors (1/4 Theil des Ganzen) lieferten 0,61 gr. Glycogen, d. h. 0,203 %, der alle eigenthümlichen Eigenschaften besass. Bei der Gährung des mit Säure erhitzten Glycogens ergab sich, dass Traubenzucker gebildet worden war.

TUMOR N° 5.

Mammacarcinom, oper. von Prof. GARRÉ. — Ein harter Tumor (von 17,0 gr. Gewicht), der tief in das normale Fettgewebe eine circa 8 centim. lange und 2 centim. breite Infiltration gab. Der Tumor wie auch die Infiltration wurden auseinander getrennt und die Glycogenuntersuchung in gewöhnlicher Weise practicirt. Das von dem harten Tumor nach Auskochen mit KOH gewonnene Filtrat gab die Jodreaction sehr deutlich,

sie fiel aber negativ aus mit der vom Infiltrate gewonnenen Flüssigkeit. Abgesehen davon wurden beide Theile einer weiteren Wirkung der Salzsäure und BRÜCKE'schen Lösung ausgesetzt, und nach Ausfällen der Eiweisskörper mit dem 2 fachen Volumen Alcohol versetzt. In beiden Gefässen entstand charakteristischer weisser Glycogenniederschlag.

Der Tumor ergab 0,045 gr. Glycogen, entsprechend 0,265 %. Das Gewebe aus der Infiltrationsgegend ergab verhältnissmässig mehr, nämlich 0,808 gr. Beide Portionen wurden dann mit 2 % H_2SO_4 3 Stunden gekocht, abfiltrirt und neutralisirt.

Sie gaben eine sehr deutliche TROMMER'sche Reaction.

Auch die Gährungsprobe fiel positiv aus.

In diesem Falle wurde auch die microchemische Untersuchung vorgenommen, die auch einen positiven Erfolg gab. Ein Stückchen des Tumors, welches bald nach der Operation in 80 %, dann 99 % Alcohol gehärtet wurde, habe ich zerschnitten und die einzelnen Schnitte in LUGOL'scher Lösung gefärbt. Man sah in Gesichtsfelde mehrere grosse runde weinroth gefärbte Stellen, die von gelblich gefärbtem interstitialem Gewebe begrenzt waren. Besser erwies es sich statt gewöhnlicher LUGOL'scher Lösung die von EHRLICH (11) empfohlene Gummilösung, der 1 % LUGOL'sche Lösung zugesetzt ist, zu verwenden, wodurch die Wirkung des Wassers bis auf ein Minimum reducirt wurde.

TUMOR No 6.

Carcinoma pylori, operirt von Prof. GARRÉ. — 35,75 gr. des Tumors wurden 24 Stunden nach der Operation zur Glycogenbestimmung genommen. In diesem Falle wurde die KÜLZ'sche Methode angewendet. Nach Abfiltriren und Auskochen *ergab sich 0,070 Glycogen, entsprechend 0,196 %.*

TUMOR No 7.

Tumor malignus glandulae thyreoideae. Sarcoma, operirt von Prof. GARRÉ. — Vom Tumor wurde gerade 100 gr., d. h. fast der ganze Tumor 3 Stunden nach der Operation mittelst der KÜLZ'schen Methode verarbeitet. *Er lieferte 0,1118 Glycogen, entsprechend 0,11 %* mit allen dem Glycogen eigenthümlichen Eigenschaften. Die microscopische Untersuchung ergab Lympho-Sarcom.

TUMOR No 8.

Melanosarcoma hepatis. — Der Tumor stammt aus dem pathologischen Institute von Prof. A. THIERFELDER in Rostock, wo es lange in verdünntem Alcohol bewahrt war. Der Tumor bildete eine harte schwarze Masse mit eingelagerten kleinen Herden von Fett und Bindegewebe.

Die microscopische Untersuchung ergab sarcomatöse Zellen, das Lebergewebe war ganz mit pigmentirten unregelmässigen Massen bedeckt, so dass die Leberzellen nicht zu erkennen waren.

Zur Darstellung des Glycogens aus melanotischen Geschwülsten benutzte ich am liebsten die PFLÜGER'sche Methode. Das Vorhandensein von Melanin übt keinen wesentlichen Einfluss auf die Darstellung, da, wie bekannt, die in Alkalien gelösten Melanine durch Zusatz von Salzsäure ausfallen und mit anderen Eiweisskörpern durch Filtriren entfernt und vom Glycogen abgetrennt werden können.

10 gr. des Tumors wurden nach Vorschlag von PFLÜGER (12) mit 40 c.c. 1 % Kali-

lauge zuerst 10 Min. gekocht und dann im Wasserbade längere Zeit (1—2 Tage) digerirt (1).

Nach Filtriren und Auswaschen der gebliebenen Gewebsmassen wird das Filtrat in einem offenen Gefässe bis zu 20—25 c.c. eingedampft, abgekühlt und dann mit 3 c.c. HCl versetzt und so lange mit HCl und Kaliumquecksilberjodid abwechselnd behandelt, bis das Reagens keine Trübung mehr gab.

Das abfiltrirte Eiweiss und der Melaninniederschlag werden wieder in 2 °/o Kalilauge gelöst und mit BRÜCKE'schem Reagenz behandelt, um jegliche Spur von Glycogen zu gewinnen. Die gesammelten Filtrate werden mit dem doppelten Volumen Alcohol versetzt und sehr lange (3—5 Tage) stehen gelassen. Keine Spur von Niederschlag bildete sich jedoch. *Die Glycogenuntersuchung fiel also negativ aus.* Allerdings war dieses Resultat nicht unerwartet, denn beim langen Aufheben von Tumoren in nicht sehr starkem Alkohol geht das Glycogen wohl meist verloren, indem es sich in Zucker umwandelt und beim Wechseln des Alkohols weggegossen wird.

Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden werde ich gleichzeitig die *Darstellung des Melanins* aus diesem Tumor beschreiben. Der abfiltrirte schwarzbraune Eiweiss- und Melaninniederschlag wird tüchtig mit Wasser ausgewaschen und dann nach Zusatz von Salzsäure und Pepsin in ein Wärmebad hineingestellt. Die pigmenthaltigen Gewebstheile bleiben, wie bekannt, bei der künstlichen Verdauung mittelst HCl und Pepsin unbeeinflusst und können auf diese Weise sehr leicht von anderen Gewebsbestandtheilen abgetrennt werden. Nach Digeriren bildete sich eine sehr feine Suspension, die sich schwer filtriren liess. Zusatz von ein Paar Tropfen verdünnter H_2SO_4 gab einen voluminösen leicht filtrirbaren Melaninniederschlag. Der letztere wurde dann so lange auf dem Saugfilter ausgespült, bis das Filtrat keine Peptonreaction mehr gab. Nach Trocknen im Thermostat bei 110° und im Exsiccator bekam ich aus 1/10 der 170 c.c. Melaninpeptonlösung *0,0683 gr. (d. h. 6,8 °/o) reines Melanin;* aus der zweiten Portion *0,785 gr. (also 7,8°/o) Melanin.*

Nach Veraschung des Melaninpulvers wurden Reactionen auf Fe und S vorgenommen :

Mit $BaCl_2$ gab die im Wasser gelöste Asche keinen Niederschlag; es war also kein Sulfat vorhanden. Wohl aber ergab sich die Anwesenheit von Eisen durch folgende Reactionen :

mit H_2S : eine grünliche Färbung

mit K_4FeCy_6 : Smaragdgrün

mit NCSK : sehr deutliche röthliche Färbung.

Die pharmakologischen Versuche mit dem aus diesem Tumor gewonnenen Farbstoff werden weiter unten beschrieben werden.

TUMOR N° 9.

Melanocarcinoma cutis, von Prof. R. KRETZ erhalten. — Primärtumor mit keinen regionären Metastasen von der Haut des Oberschenkels einer 48 j. ♀.

---

(1) PFLÜGER (13) hat neulich die Thatsache hervorgehoben, dass beim zu langen Kochen des Glycogens mit KOH ein relativ grosser Verlust des Glycogens entstehen kann. Dieselbe Meinung haben schon früher auch M. v. VINTSCHGAU und DIEHL ausgesprochen.

Dieser Tumor wurde noch warm in Wien bald nach der Operation in absoluten Alcohol eingelegt und an Prof. KOBERT nach Rostock in liebenswürdiger Weise gesendet.

Der 3,30 gr. schwere pigmentirte Tumor wurde nach der Methode von SALKOWSKI (9) bearbeitet (50 c.c. H_2O + 50 c.c. 2 % KOH). Zu der alkoholischen Lösung wurde dann 15 c.c. 5 % HCl zugesetzt, wobei sich ein grauweisser Niederschlag bildete. Das gelblich gefärbte Filtrat wurde dann mit 15 c.c. Kaliumquecksilberjodid versetzt. Nach Entfernung der ausgefallenen Eiweisskörper wurde ein Theil des Filtrates mit doppeltem Volumen 97 % Alcohol versetzt, der zweite Theil vorher mit H_2S behandelt, um Spuren von Quecksilber zu entfernen, und dann mit Alcohol versetzt. Weder in der ersten noch in der zweiten Portion bildete sich ein Niederschlag. Die beiden Flüssigkeiten blieben klar. *Glycogen war also nicht vorhanden.*

Das abfiltrirte dunkelgraue Pigment wird mit Wasser abgewaschen und um etwaige Spuren von anderen Eiweissbestandtheilen zu entfernen im Wasserbade digerirt nach vorherigem Zusatz von HCl und Pepsin.

Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag abfiltrirt, und so lange gewaschen, bis das Filtrat keine Peptonreaction mehr gab ($NaOH + CuSO_4$ — röthlich violett). Der gewonnene Melaninniederschlag löste sich sehr leicht in Na_2CO_3 mit gelblicher Farbe. Nach Neutralisieren der Lösung mittelst verdünnter Salzsäure bildete sich ein feinkörniger Niederschlag. Auf gewogenes Filter gebracht, gewaschen mit Wasser, Alcohol, Aether, getrocknet im Thermostate bei 100° und dann im Exsiccator gab er *0,0010 gr. Farbstoff* d. h. *0,03 % Melanin.* Die alkalische gelbliche Lösung des Farbstoffes gab vor dem Spectralapparate keinen Absorptionsstreifen. Die Reactionen auf Fe fielen negativ aus, dagegen war S vorhanden.

TUMOR N° 10.

Sarcoma melan. recidivum palati duri. — Das Präparat stammt von der chirurgischen Abtheilung des Prof. CHIARI in Prag, wo es 15 Jahre lang in starkem Alcohol bewahrt war. Der dunkelbraune 3,73 gr. schwere Tumor wird nach bekannter Weise (Methode PFLÜGER's) bearbeitet. Nach dem, was oben gesagt wurde, erwartete ich kein Glycogen zu finden. Merkwürdiger Weise gab das nach Entfernen des Melanins und der Eiweissstoffe gewonnene Filtrat aber doch eine deutliche Trübung mit Alcohol, und schon nach 10—14 Stunden entstand am Boden des Gefässes ein weisser Niederschlag, der alle Reactionen des Glycogens gab. Das Gewicht betrug 0,0085 gr. entsprechend 0,23 % Glycogen. Die FEHLING'sche Reaction fiel nach dem Kochen mit Säure auch positiv aus, ebenso die Gährungsprobe.

Dieser Fall spricht also gegen LUBARSCH; die Anwesenheit des Glycogens wird noch bemerkenswerter, wenn wir die lange Zeit zwischen Operation und Untersuchung mit in Rücksicht ziehen.

Der durch Zusatz von HCl gewonnene braunschwarze Niederschlag wurde gewaschen und auf 24 Stunden der künstlichen Verdauung unterworfen. Es entstand ein schwarzer Niederschlag und über ihm eine gelb gefärbte Flüssigkeit, deren grösserer Theil sehr leicht abgegossen werden konnte. Der abfiltrirte und gewaschene Niederschlag löste sich rasch in Na_2CO_3 mit einer tiefschwarzen Farbe. Zusatz von HCl gab einen dunkelbraunen Melaninniederschlag. Der letztere wurde dann abfiltrirt, mit Wasser,

Alcohol, Aether gewaschen, getrocknet und gewogen. Der Tumor lieferte *0,0484 Farbstoff, entsprechend 1,3 % Melanin.*

Die alcalische dunkelbraune Lösung des Farbstoffes gab keinen Absorptionsstreifen im Spectrum. Fe wie auch S waren in relativ grossen Mengen in dem Farbstoffe vorhanden.

TUMOR No 11.

Sarcoma melanodes primarium glandulae thyreoideae et secundarium hepatis, Prof. CHIARI. — Der 10,15 gr. schwere primäre Tumor der Schilddrüse lieferte *0,1821 gr. dunkelbraunen Farbstoffes, also 1,8 %*, der secundäre Tumor von 4,86 gr. Gewicht lieferte eine relativ grössere Menge, nämlich *0,1660 gr., entsprechend 3,43 %*.

Was die chemischen Eigenschaften der gewonnenen Farbstoffe anbelangt, so konnte man zwischen beiden keinen Unterschied bemerken. Um Fe nachzuweisen wurde ein Theil der veraschten Substanz mit einem Krystalle sauren schwefelsauren Kaliums geglüht, dann in warmem destillirten Wasser gelöst. Die gewonnene klare farblose Flüssigkeit gab mit Schwefelcyankalium (KCNS) eine schöne rötliche Farbe, mit Ferrocyankalium eine grünlich bläuliche.

Der zweite Theil der Asche wird mit concentr. HNO_3 gemischt, im Uhrglas auf dem Wasserbade erwärmt, gekocht und dann eingedampft. Es wurden dann in das Uhrglas ein paar Tropfen HCl zugesetzt und die abfiltrirte klare Lösung gab mit $BaCl_2$ einen voluminösen weissen Sulfatniederschlag.

Da PFLÜGER und andere nachgewiesen haben, dass das Glycogen bei lang dauerndem Kochen sich vermindert, vermied ich in diesem Falle das Verfahren und liess die zerriebene Masse nach Zusatz von schwacher Kalilauge im Wasserbade längere Zeit (36 Stunden) digeriren. Dessen ungeachtet fand ich in diesem Tumor ***keine Spuren von Glycogen***.

TUMOR No 12.

Sarcoma melanot. metast. hepatis post. Sarcoma melanot. cutis (Prof. CHIARI). — Der 5,90 gr. schwere melanotische Tumor der Haut gab nach bekannter Bearbeitung *0,057 gr.*, entsprechend 0,99 % Melanin; der 41,78 gr. schwere Lebertumor gab verhältnissmässig viel weniger — *0,072 gr*, entsprechend 0,17 %.

In chemischer Beziehung waren die beiden Farbstoffe identisch : Fe und S waren in beiden vorhanden, nur die Intensität der Reactionen war viel grösser mit dem Leberfarbstoffe, als mit dem Hautfarbstoffe. ***Glycogen war nicht vorhanden.***

TUMOR No 18.

Melanotischer Tumor der Cutis (Pathol. Institut zu Rostock). — Der 12,30 gr. schwere Tumor gab nach der PFLÜGER'schen Methode verarbeitet *0,0340 gr. entsprechend 0,27 % dunkelbraunen Farbstoff*, der alle charakteristischen Eigenschaften der Melanine besass.

Schwefel war hier deutlich vorhanden. Die Reaction auf Fe fiel auch positiv aus. ***Glycogen war nicht vorhanden.***

TUMOR No 14.

Melanotischer Tumor der Leber (pathol. Institut zu Rostock). — 17,00 gr. des harten schwarzen Tumors lieferten eine ziemlich grosse Menge Farbstoffes, nämlich *0,7500 gr.*

entsprechend 4.41 %. Die Reaction auf Fe fiel negativ aus. S war in relativ grosser Menge vorhanden. *Glycogen konnte ich nicht nachweisen.*

TUMOR No 15.

Melanotischer Tumor der Haut (pathol. Institut zu Rostock). — Aus 5,36 gr. des Tumors wurde 0,032 gr. Melanin, entsprechend 0,59 % gewonnen. Der Farbstoff war von deutlichem Schwefelgehalt. Die Eisenreaction fiel nicht deutlich aus. *Glycogen war nicht vorhanden.*

TUMOR No 16.

Melanotischer Tumor der Haut (pathol. Institut zu Rostock). — Der 7,80 gr. schwere Tumor lieferte *0,0756, entsprechend 0,97 % dunkelbraunem Farbstoff*, der deutlich S besass, aber keine Spur von Eisen *Die Glycogenbestimmung fiel negativ aus.*

TUMOR No 17.

Melanosarcoma hepatis (pathol. Institut zu Rostock). — Aus 7,65 gr. dieses Tumors wurde 0,016 gr. Farbstoff, entsprechend 0 21 %, gewonnen, der des Eisens entbehrte, aber schwefelhaltig war. Es muss zum Verständniss dieser Bestimmung hier betont werden, dass *ein Theil des Farbstoffes nicht mit zur Bestimmung gelangen konnte, da er sich als unlöslich in Alkalien erwies.* Dieser Farbstofftantheil war nicht nur unlöslich in Na_2CO_3, sondern auch Zusatz von concentrirter Salpetersäure übte auf ihn keine Wirkung; in concentrirter Schwefelsäure löste sich ein Theil mit schöner rother Farbe; diese Lösung zeigte keinen Absorptionsstreifen im Spectrum. Der ganze Tumor bestand eigentlich aus drei Theilen, die eine ganz differente Färbung zeigten: ein Theil war nierenförmig und dunkelbraun, der andere Theil (von 5 pfennigstück Grösse) war rothbraun und der dritte (2 Markstück gross), grau. Zur Darstellung des Farbstoffes waren aber alle Theile zusammen in Arbeit genommen worden.

Merkwürdiger Weise bildete sich auch in diesem Falle in dem Filtrate nach Entfernung der Eiweisskörper und Zusatz von Alcohol ein weisslicher Niederschlag, *wohl Glycogen.* Leider verunglückte die Ueberführung in Zucker, so dass ich nicht mit der wünschenswerten Sicherkeit die Anwesenheit von Glycogen behaupten kann.

Fasse ich die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

1) In verschiedenen nicht melanotischen malignen Tumoren, nämlich in einem Lymphosarcom, einem Fibrosarcom, einem Mammacarcinom, einem Pyloruscarcinom, einem Myoma uteri und in einem Dermoid lies sich leicht Glycogen nicht nur (nach 2 Methoden) nachweisen, sondern auch quantitativ bestimmen.

2) Für melanotische maligne Tumoren wurde neun Mal die Angabe von LUBARSCH bestätigt gefunden, dass die Anwesenheit von Melanin das Glycogen ausschliesst. Ausnahmlos gielt diese Regel jedoch nicht.

3) Die Menge des Melanins in den Tumoren kann sehr beträchtlich werden. Meine Zahlen gehen bis 7,3 % in die Höhe. Würde ich auf Trockensubstanz berechnet haben, so würde der Prozentgehalt ein noch

höherer sein. Primäre und sekundäre Knoten von demselben Individuum und gleichzeitig exstirpirt können sich im Melaningehalt so unterscheiden, dass der sekundäre nicht nur, was leicht verständlich ist, weniger Melanin enthält, sondern er kann procentisch berechnet auch den primären Knoten an Melaningehalt ums Doppelte übertreffen.

4) Das Melanin der Tumoren enthielt in 4 von 8 untersuchten Fällen sowohl Eisen als Schwefel, in drei weiteren Fällen nur Schwefel, und nur in einem Falle Eisen, aber keinen Schwefel.

5) Man pflegt meist zu sagen, dass das Glycogen der in Alcohol in den pathologisch-anatomischen Sammlungen aufgehobenen Präparate rasch verschwinde.

Ich konnte für einen recht grossen Tumor der Prager Sammlung nachweisen, dass das Glycogen auch nach vielen Jahren noch nicht geschwunden war.

Die oben beschriebenen Methoden der Glycogendarstellung mit Ausnahme der von KISTIAKOWSKI angegebenen beruhen auf Auskochen der Gewebe mit schwachen Alkalilösungen, nachfolgender Fällung der Eiweisstoffe mittelst der BRÜCKEschen Lösung und endlich Ausfällung mit abs. Alcohol.

Vollständigkeitshalber möchte ich hier nachträglich noch andere Methoden erwähnen, die ich aber bei meinen Untersuchungen nicht angewendet habe. Zu diesen gehört nämlich die FRÄNKEL'sche, NERKING'-sche (11) und die kürzlich von GAUTIER (15) angegebene Methode.

FRÄNKEL empfiehlt Verreibung des Gewebes mit 2 1/2 fachem Volumen einer 2—4 % Lösung von *Trichloressigsäure*, dann Filtriren, Waschen mit verdünnter Trichloressigsäure und Ausfällen des Filtrates mit Alcohol. Die Trichloressigsäure besitzt die Eigenschaft, Eiweisskörper zu coaguliren und völlig auszufällen. Diese Methode wäre den anderen vorzuziehen, da sie doch viel rascher zum Ziele führt; hier fällt auch die Wirkung des Auskochens mit KOH fort, welches Verfahren die Menge des Glycogens vermindert. Doch hat in letzter Zeit WEIDENBAUM bewiesen, dass diese Methode weder quantitativ noch qualitativ genügende Ausbeute liefert.

Die NERKING'sche (14) Methode soll auch weniger Zeit in Anspruch nehmen, als die anderen. Sie besteht darin, dass man zunächst 4 % Kalilauge verwendet und dann einen Theil der Lösung mit *concentr. Kalilauge, Jodkalium und 96 % Alcohol* versetzt und zwar in folgenden Verhältnissen : auf 50 c.c. der Lösung 1 c.c. KOH, 10,0 gr. KI und 50 c.c. Alcohol. Das abfiltrirte Glycogen wird dann 2 mal mit einer Lösung, die aus 3 gr. KOH, 10,0 gr. KI und 50 c.c. Alcohol besteht, und dann mehrmals mit kochsalz-

haltigem Weingeist von 96 % gewaschen. Das Glycogen wird dann auf dem Filter langsam in 2 % Salzsäure vollständig gelöst, im Wasserbade 3 Stunden erhitzt und in einem beliebigen Theile der Zucker titrirt. — Es ist mir wohl bekannt, dass PFLÜGER jetzt zum Zerkochen viel stärkere Kalilauge verwendet. Ich habe jedoch zu allen meinen Versuchen noch die alte Vorschrift verwendet, da mir die neue damals noch nicht bekannt war.

In der von ARMAND GAUTIER (15) empfohlenen Methode wird statt schwacher Kalilösung *Wasser* gebraucht, womit das Gewebe tüchtig durchgekocht wird; dann wird ausgepresst und filtrirt. Das Filtrat wird auf das halbe Volumen eingedampft und ein Theil davon abgekühlt, dann mit *neutr. Quecksilberacetat* gemischt, mit *Kaliumacetat* verrieben und endlich zu dem gebliebenen Reste zugegeben. Das Quecksilberacetat wird so lange zugegeben bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Dann wird die ganze Masse auf 12 Stunden unter häufigem Umschütteln bei 18—20° ausgesetzt, der Niederschlag wird filtrirt oder zentrifugirt und mit ein wenig einer 1 % Quecksilberacetatlösung ausgewaschen. Das Filtrat enthält ausser Glycogen noch geringe Mengen von Quecksilberverbindungen. Es wird mit Essigsäure kräftig angesäuert und unter Umrühren mit dem gleichen Volumen 85 % Alcohol gemischt. Der entstandene Niederschlag wird mit 33 % Alcohol gewaschen, in Wasser gelöst, angesäuert mit 5 % Essigsäure, dann mit 2 ‰ NaCl versetzt, zum Sieden erhitzt, neutralisirt, abgekühlt und endlich mit Alcohol versetzt.

Das mittelst der verschiedenen Methoden gewonnene getrocknete Glycogen bildet ein schneeweisses amorphes Pulver ohne Geruch und Geschmack, das sehr leicht in warmem Wasser löslich ist, unlöslich aber in Alcohol und Aether. Das mittelst der KISTIAKOWSKI'schen Methode gewonnene Glycogen scheint sich etwas schwerer in Wasser zu lösen. Nach GAUTIER ist das Glycogen nur scheinbar in Wasser löslich, zum Theil wird es durch das Papierfilter zurückgehalten. Aus diesen « Pseudolösungen » wird das Glycogen völlig durch Alcohol gefällt, wenn die Flüssigkeit 36 % Alcohol und etwas Salze enthält. Letztere sind für die Fällung nicht zu entbehren.

Ueber Chlorcalcium getrocknet entspricht das Glycogen, nach LIPPMANN (16) der Formel $2\ (C_6H_{10}O_5) + H_2O$, bei 100° getrocknet der Formel $C_6H_{10}O_5$.

Das Glycogen bildet opalesirende Lösungen, welche durch das künstliche Pergament nicht diffundiren, warum sie auch Saccharo-Kolloide genannt werden. Die Lösungen sind optisch activ und zwar

stark rechtsdrehend $D/\alpha + 196{,}63^{0}$ (nach HUPPERT), + 211 (nach KÜLZ). Die Lösungen färben sich mit Jod roth bis mahagonibraun; als Reagenz ist die Lösung von Jod in Jodkalium zu benutzen. Die Jodfärbung verschwindet beim Erhitzen, kehrt aber zurück nach Abkühlen; Zusatz von Alkalien zerstört gänzlich die schwache chemische Verwandschaft zwischen Jod und Glycogen. Seine Unlöslichkeit in Alcohol und Aether wurde schon früher erwähnt.

Das Glycogen giebt nicht die TROMMER'sche Reaction und unterliegt nicht der Gährung. Beim Kochen mit Wasser oder mit verdünnten Mineralsäuren wird das Glycogen zuerst in Maltose, dann in Glucose umgewandelt, wobei es allmählich seine Opalescenz verliert, und gewinnt sehr bald die Fähigkeit, die FEHLING'sche Lösung zu reduciren. Dieselbe Umwandlung wird auch durch Einwirkung gewisser Enzyme hervorgerufen.

Es möge noch hier erwähnt werden die von AXENFELD angegebene Glycogenreaction : die alkalischen Lösungen des Glycogens geben nach Zusatz von einigen Tropfen Kupfersulfat und concentr. Ameisensäure mit einigen Tropfen 0,001 % Goldchloridlösung versetzt eine dichroitische, röthlich und blau schimmernde Lösung.

Histologisch gehört das Glycogen zu den hyalinen Substanzen und charakterisirt sich durch Glanz und Structurlosigkeit. Im Gegensatz zu dem Fett und dem Stärkemehl der Pflanzen sitzt das Glycogen in den Geweben nicht als abgesonderter, unter dem Mikroskop erkennbarer Körper, sondern es scheint gleichmässig in dem Protoplasma der Zellen in aufgelöstem Zustande vertheilt zu sein (EHRLICH, LUBARSCH, KISTIAKOWSKI), wofür auch die diffuse Braunfärbung der Gewebe durch J spricht. Körnchen oder Kugeln werden nicht sichtbar, nur in den granulirten Leukocyten (eosinophilen Zellen) sieht man kleine Granula, die die Jodreaction geben (LUBARSCH). Das Muskelglycogen ist nach EHRLICH interfibrillär eingelagert. Es findet sich zwischen den Muskelfibrillen in Form feiner längs vorlaufender Streifen, welche in die Bindegewebszellen eingelagert sind. Bei der Thätigkeit des Muskels wird das in ihm aufgespeicherte Glycogen durch Protoplasmathätigkeit fermentativ in Traubenzucker umgesetzt (NEUMEISTER) (17).

Um eine microchemische Untersuchung der Gewebe auf Glycogen auszuführen muss Zuckerbildung gänzlich vermieden und das Gewebe möglichst frisch in absolutem Alcohol fixirt werden. (Die MÜLLER'sche Flüssigkeit ist natürlich wegen ihres Wassergehaltes nicht zu verwenden). Da die Jodlösung ihres Wassergehaltes wegen für die Dauerpräparate

nachtheilig sein kann, so empfiehlt EHRLICH eine dicke Gummilösung, der 1 % LUGOL'sche Lösung beigefügt ist. Nach LANGHANS eignet sich zur Aufhellung und Conservirung des Präparates das Origanumöl.

Was die Schnelligkeit der postmortalen Zersetzung und Lösung des Glycogens anlangt, so hängt es von verschiedenen äusserlichen wie auch innerlichen Bedingungen ab, worin das chemische Verhältniss des Glycogenträgers zum Glycogen eine grosse Rolle spielt.

LUBARSCH (1) ist auf Grund seiner Untersuchungen zum Schlusse gekommen, dass in den Neubildungen, die aus Cylinderepithelien ihren Anfang nehmen, eine verhältnissmässig rasche Auflösung des Glycogens eintritt, dagegen ist es sehr resistent in den angiosarcomatösen Tumoren der Niere. Selbst in der Leiche wird es in den Myosarcomen der Niere sowie in den Sarcommetastasen nicht angegriffen. In den meisten Plattenepithelkrebsen und vielen Sarcomen ist es selbst mehrere Tage nach dem Tode noch enthalten. Die letzte Thatsache konnte auch ich in ausgedehnter Weise bestätigen, da ich noch in manchen Tumoren, die erst 3—4 Tage, ja sogar Monate nach der Operation zur Untersuchung gelangten, das Vorhandensein des Glycogens chemisch und manchmal auch microchemisch nachweisen konnte.

KÜLZ behauptet, dass noch nach 24 Stunden oder später nach dem Tode die Leber Glycogenreactionen giebt. Mit Kohlensäure in Berührung hält sich das Glycogen recht lange, d. h. es bleibt theilweise unzersetzt. Diese Thatsache wird von TOLLENS (18) als wichtiger Punkt für die Lehre des Diabetes hervorgehoben. TOLLENS erklärt, dass die beim Diabetes auftretende gesteigerte Zuckerausscheidung durch relative Verminderung der CO_2 in den Geweben bedingt sei.

Das Vorhandensein der Kohlensäure regulirt nach ihm die Wirkung der diastatischen Fermente. Die Frage nach der *Entstehung und Bildung des Glycogens* und seiner *genetischen Beziehung zum Eiweiss* ist bis jetzt noch eine offene. Es wird angenommen, dass aus den Kohlenhydraten der Nahrungsstoffe in dem Darme Traubenzucker sich bildet, der in den allgemeinen Blutkreis hineingeführt wird. Bei seinem Durchfliessen durch die Vena portae wird ein Theil durch die Leberzellen aufgespeichert und auf dem Wege der Polymerisation in Glycogen umgewandelt. Wenn der Zuckergehalt im Blute geringer wird als 0,15 %, wird ein Theil des immobilisirten Glycogens wieder in Dextrose umgesetzt, die in den Blutkreislauf eintritt. Bei vergrössertem Zuckergehalte im Blute wird der Ueberschuss durch die Niere entfernt. Den Anstoss nach einer oder der anderer Richtung zu wirken erhält nach CL. BERNARD das Zellenprotoplasma dadurch, dass jede

Entfernung von der Norm als Reiz auf die Leberzellen zu betrachten ist, welche ja auch gewissermassen als Regulatoren für den Zuckergehalt des Blutes dienen. Was das Tumorenglycogen anbelangt, so haben wir es hier wohl mit der sogen. *Glycogendegeneration* zu thun. Das Glycogen bildet sich hier hauptsächlich aus dem Eiweisse und ist als Umwandlungsprodukt der Eiweisstoffe zu betrachten (CL. BERNARD, v. MERING, KÜLZ u. a.). Schon früher wurde erwähnt, dass das Glycogen durch unvollständige Oxydation des Fettes entstehen kann, was von DEGREZ und BOUCHARD (5) nachgewiesen wurde.

II.

Das zweite Product, mit welchem ich bei meinen Untersuchungen mich beschäftigt habe, gehört zu der grossen Anzahl organischer Farbstoffe, die in physiologischer wie auch pathologischer Beziehung grosses Interesse verdienen, deren Structur und Eigenschaften noch bis heute nicht gänzlich bekannt sind.

Ich spreche hier von den braunschwarzen resp. schwarzen organischen Stoffen, die sowohl in physiologischen wie auch pathologischen Zuständen vorkommen können und als *Melanine* bezeichnet werden.

Einer der Ersten, der die schwarzen Farbstoffe analysirt hat, war SCHERER (Chorioidea), dann C. SCHMIDT, DRESSER, PRIBRAM. Der Farbstoff der pigmenthaltigen Tumoren wurde zuerst von HEINTZ (19) untersucht, bald danach wurde er Gegenstand von mehreren Untersuchungen. Es erschienen die Analysen von BERDEZ u. NENCKI (20), SIEBER (21), MÖRNER (22), BRANDL u. PFEIFFER (23) SCHMIEDEBERG (24) u. a.

KOBERT (25), dem wir eine ausführliche Monographie über Melanine verdanken, theilt die Pigmente in 4 Gruppen und zwar underscheidet er :

1) *Physiologische Melanine,* die sich in sämmtlichen Classen der Wirbelthiere und in manchen Classen der Wirbellosen vorfinden. Dazu gehören : *a)* fixe Melanine (Negerhaut, Augenmelanin, Haarmelanin); *b)* wandernde Melanine (Frosch- und Schimmelmelanin); *c)* melaninhaltiges Secret (Sepiamelanin).

2) *Pathologische Melanine,* die gewöhnlich bei krankhaften Zuständen bei Menschen und vielen Thieren vorkommen können. Hierher gehört das Melanin der pigmenthaltigen Geschwülste, das Malariamelanin, Ochronosomelanin, das Broncemelanin und das Marasmusmelanin.

3) *Künstliche Melanine « Melanoidine »* genannt. Das sind melaninähnliche Farbstoffe, die als Product der Einwirkung der Mineralsäuren auf Eiweissubstanzen zu deuten sind, und endlich

4) *Pseudomelanine*, zu den KOBERT die Formalinpigmente, die Pigmente der Anthracosis, Siderosis, wie auch die der Argyrie, etc., zählt.

Am besten und ausführlichsten sind die Tumorenmelanine erforscht worden. Fast alle Autoren, die diese Pigmente analysirt haben, stimmen mit NENCKI damit überein, dass zwischen Melaninen auffallende Verschiedenheiten in Bezug auf die Lösungverhältnisse und andere chemischen Eigenschaften vorkommen können. Die Art der Gewinnung der Melanine ist von grosser Bedeutung für die Zusammensetzung der isolirten Pigmente [SCHMIEDEBERG (24), CHITTENDEN und ALBRO (26)]. Diese grossen chemischen Differenzen veranlassten BERDEZ und NENCKI zu unterscheiden « Phymatorhusin » (Phyma = Geschwülst, rhusios = rothbraun), welchem sie die Formel $C_{42}H_{36}N_7S_3O_{13}$ geben, von « Hippomelanin », das der Formel $C_{42}H_{36}N_7SO_{17}$ entspricht.

SCHMIEDEBERG (27) giebt dem von ihm analysirten « Sarcomelanin » die Formel $C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + {}^1/_2\ H_2O$. Für das Hippomelanin bezeichnet er $C_{52}H_{39}N_9SO_{18} + {}^1/_2\ H_2O$. Nach BRANDL und PFEIFFER (23) entspricht das Sarcomelanin der Formel : $C_{76}H_{67}N_{13}S_2O_{28} + {}^1/_2\ H_2O$.

BRANDL und PFEIFFER konnten in dem Pigmente eine ziemlich grosse Menge Fe nachweisen. Das Vorhandensein des Eisens in den Melaninen wurde dann von MÖRNER (22), MIURA (27), WALLACH (28), C. ABEL und DAVIS (29), SCHMIEDEBERG (24) und anderen bestätigt. BERDEZ und NENCKI (20) dagegen, wie auch SIEBER (21) konnten in den Tumoren keine Spuren von Fe nachweisen, was MÖRNER (22) und MAYS (30) auf die eingreifende Behandlung mit 10 % HCl zurückführen wollen, da die letzte das Eisen aus dem Pigmente ausziehen kann. Es unterliegt ja auch nach meinen Untersuchungen keinem Zweifel, dass eisenhaltige Melanine vorhanden sind. Schwefel war in allen Tumoren der genannten Autoren in grosser Menge, z. T. aber auch nur in recht kleiner vorhanden. Auch ich konnte ihn fast ausnahmlos nachweisen.

Nach LUBARSCH hat man zwei Möglichkeiten, um das Vorkommen des Eisens in dem Pigmente zu erklären : es können 1) Blutungen in den melanotischen Sarcomen stattfinden, oder es können 2) Blutungen in gewöhnlichen Tumoren so das Gewebe imbibiren, dass sie eine melanotische Geschwulst vortäuschen können. Durch die microscopische Untersuchung kann aber immer ein solcher Fehler vermieden werden. Auch die chemische Untersuchung wird natürlich dieses Pseudomelanineisen von dem wirklich chemisch gebundenen echten Melanineisen leicht unterscheiden. Trotz allen oben erwähnten Differenzen kann man in den Melaninen gewisse allgemeine Eigenschaften bemerken. Die Farbstoffe

sind gewöhnlich sehr resistent gegen verschiedene chemische Agentien, sie bleiben unlöslich in Wasser, Alcohol, Aether und Säuren. Sie lösen sich aber sehr leicht in verdünnten Alkalien, besonders wenn sie vorher längere Zeit der Einwirkung der verdünnten Salpetersäure ausgesetzt wurden. Aus den alkalischen Lösungen wird der Farbstoff sehr leicht durch Säuren abgeschieden. Beim Erhitzen auf Platinblech verbrennen manche Melanine unter Hinterlassung von Eisenoxyd in der Asche. HIRSCHFELD (31) hat ein leicht verständliches Verhalten des Farbstoffes zum Alcohol bemerkt : wenn man eine filtrirte wässerige alkalische Lösung des Melanins mit einem mehrfachen Volumen Alcohol versetzt, so fällt der Farbstoff in zähen braunrothen Flocken aus. Ich konnte mehrmals diese Eigenschaft der Melanine constatiren.

Microscopisch präsentirt sich das melanotische Pigment in Form von amorphen braunschwarzen unregelmässigen Körnern, welche theils in den Geschwulstzellen selbst, theils aber in der bindegewebigen Substanz oder dem Tumorsafte frei liegen. Die Zellen sind gewöhnlich so dicht mit dem Farbstoffe beladen, dass der histologische Bau des Gewebes gar nicht zu erkennen ist. Wie bekannt, wurde schon längst von CORSWELL (32) für die pigmenthaltigen Tumoren die Bezeichnung « Melanome » gegeben, die auch RIBBERT (33) annimmt.

Noch jetzt wird von manchen Autoren den melanotischen Geschwülsten eine besondere Stelle in der Gruppe der Tumoren gegeben, wegen ihrer Bösartigkeit und grosser Neigung zur Generalisation.

So glaubt LUECKE (34), dass das Melanom eine Geschwulst sui generis sei, für welche die Pigmentzellen das specifische Element bilden.

Gewöhnlich entstehen die melanotischen Geschwulste secundär von physiologisch pigmentirten Stellen (Chorioidea, Haut, Naevus) und sind als sehr maligne pigmenthaltige Sarcome oder Carcinome anzusehen.

Primäre melanotische Tumoren sind sehr selten. Doch beschreibt A. TAMM (35) 2 Fälle, wo sich nach einem Trauma ein Melanosarcom der Haut entwickelt hat, und zwar dort, wo von vornherein keine Pigmentierung vorhanden war.

TREVES (36) hat ein Fall von primärem melanotischen Darmsarcom beschrieben.

Auch OPPENHEIMER erwähnt einen Fall, wo ein primärer Tumor und eine grosse Anzahl von seinen Metastasen völlig unpigmentirt waren, während eine Gehirnmetastase aus einer sepiaähnlichen Masse bestand.

Was die *Histogenese der melanotischen Zellen* anbelangt, so herscht in diesem Gebiete eine grosse Uneinigkeit. UNNA (37) behauptet, dass die

Naevuszellen, aus denen gewöhnlich den pigmentirten Tumoren entstehen, epithelialen Ursprungs seien.

Dieselbe Meinung wurde neuerdings von DELBANCO (38) und KROMAYER (39) ausgesprochen. Dagegen sind RIBBERT (33) und sein Schüler BAUER (40) auf Grund ihrer microscopischen Untersuchungen zu dem Schlusse gekommen, dass die Naevuszellen Abkömmlinge der Endothelzellen der Lympspalten seien und dass somit die von ihnen entstandenen Tumoren zur Gruppe der Endotheliome gehören. LUBARSCH (41) glaubt, dass KROMAYER's und DELBANCO's Angaben nicht beweisend sind. Er sagt : « Es ist berechtigt, vorläufig noch Skepsis zu bewahren gegenüber Bildern, die zum mindesten mehrdeutig sind; die Möglichkeit, dass, ebenso wie es Melanosarcome und Melanocarcinome giebt, auch epitheliale Naevi vorkommen, scheint mir nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. »

Auch die Frage nach der *Herkunft des Pigmentes und seiner Beziehung zum Blutfarbstoff* ist bis jetzt noch nicht endgültig gelöst. Indem die Einen das Pigment als Abkömmling des Blutfarbstoffes betrachten wollen, läugnen Andere jede genetische Beziehung des Melanins zum Blutfarbstoffe. So ist MÖRNER (22) geneigt das Pigment wegen seines ziemlich grossen Eisengehaltes als Hämoglobinderivat aufzufassen. Derselben Meinung sind auch BRANDL und PFEIFFER (23), LEHMANN (42), NEUMEISTER (17), VIRCHOW (43), KÖLLICKER, PUTIATA-KERSBAUMER (44), LATSCHENBERGER (45) u. and.

Als ein Beweis der Abstammung des Pigmentes aus dem Blute verweisen BRANDL und PFEIFFER (23) auf die Abnahme des Hämoglobingehaltes beim Leben des Patienten. Das Hämaglobin ist auf 1/4 des normalen gesunken und die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug nur 2,125000 auf 1 cc.

HOPPE-SEYLER (46) konnte dagegen keine krankhaften Veränderungen des Blutes bei melanotischen Sarcomen gegenüber gesundem Blute nachweisen.

BERDEZ und NENCKI (20), die, wie bekannt, in den untersuchten Tumoren kein Eisen fanden, behaupten, dass nicht die geringste chemische Beziehung zwischen dem Farbstoff der melanotischen Geschwülste und dem Blutfarbstoff bestehe, dass ferner der Farbstoff höchst wahrscheinlich autochton in den Zellen aus dem Eiweissmolekül gebildet wird.

MÖRNER (22) und MAYS (30) erklären das regelmässige Fehlen des Eisens in den Fällen von BERDEZ und NENCKI damit, dass diese Präparate durch das Kochen mit 10 % HCl ihren ursprünglichen Eisengehalt eingebüsst haben.

Auch andere Autoren wie SIEBER (21), KUNKEL (47), LANDOLT (48), C. ABEL und W. S. DAVIS (49) u. s. w., läugnen jeden Zusammenhang zwischen Melanin und Blutfarbstoff.

« Sogar der Nachweis von Eisen in dem Pigmente spricht noch nicht für seinen hämatogenen Ursprung », sagt BIRCH-HIRSCHFELD : « da bekanntlich einerseits auch eisenfreie Pigmente aus Blutfarbstoff entstehen können und andererseits melanotische Tumoren auch durch metamorphosirte Blutergüsse oder durch sonstige von der intracellulären Pigmentbildung unabhängige Eisenablagerung im Gewebe eine positive Eisenreaction geben können. »

Wenn wir die Verschiedenheit der Melanine annehmen und die erheblichen Unterschiede zwischen diesen Pigmenten und einfachen Derivaten des Blutfarbstoffes, so müssen wir mit KOBERT übereinstimmen, wenn er sagt, dass, obgleich die Melanine sich aus dem Blute bilden können, doch das Blut nicht ihre einzige Quelle sein kann. Das Melanin kann sich nämlich auch autochton durch eine specifisch metabolische Thätigkeit der Epithelzellen bilden.

Nach LUBARSCH sind die Pigmente als Reste von Eiweissmolecülen, welche einer weiteren Spaltung nicht zugängig sind, zu betrachten. Sehr wichtig ist auch die von SCHERL (50) hervorgehobene Thatsache, dass beim Frosch das Melanin schon in den Eiern und in den noch hämoglobinfreien Embryonen auftritt. Die spätere Lagerung des Pigmentes um die Gefässe bedeutet nicht etwa, dass es sich aus dem Blute bilde, sondern nur, dass das Blut durch Sauerstoffzufuhr die Melaninbildung begünstigt.

Auch der Schwefelgehalt der meisten Melanine spricht dafür, dass das Pigment nicht aus dem gewöhnlichen Spaltungsproducte des Blutfarbstoffes, dem Hämatin, entstanden ist. Ferner die Formel des Hämatins : $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$ (HOPPE-SEYLER) (51) oder $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ (NENCKI) (51) entspricht nicht der oben angegebenen Melaninformel.

Die von EHRMANN (52) angegebene « Melanoblastentheorie » für die Erklärung der Farbstoffbildung im Körper ist wohl zulässig für die normalen Verhältnisse, nicht aber für die Erklärung der Pigmentbildung in den Geschwülsten. Andererseits haben neulich JARISCH (53) und KLEMENSIEWICZ (54) neue Beweise geliefert für die Möglichkeit der autochthonen Bildung des Pigmentes sogar bei normalen Verhältnissen in der Haut auf dem Wege der Metabolie, ganz unabhängig von dem Blutfarbstoff. Dasselbe konnten SCHWALBE, KROMAYER, POST und andere bestätigen.

Weitere Beweise für die Möglichkeit der autochthonen Bildung des Pigmentes aus den Eiweissmolecülen haben MULDER (55), SCHMIEDEBERG (24), NENCKI (56), ROSENFELD (57), KOBERT (25) und andere gegeben.

SCHMIEDEBERG (24) gelang es, aus dem Serumalbumin durch 12 stündiges Kochen mit 25 % Salzsäure eine schwarze leicht zerreibliche Masse zu gewinnen, der er die Bezeichnung « Melanoidsäure » giebt. Sein Schüler M. ROSENFELD (57) hat aus dem Badeschwamm ein ähnliches Pigment dargestellt.

R. H. CHITTENDEN und ALICE H. ALBRO (26) haben durch Hydrolyse eines Antialbumids (Kochen mit 10 % H_2SO_4) einen melaninähnlichen eisenfreien Farbstoff gewonnen. Auch aus Hemipepton erhielten diese Verfasser ein melaninähnliches Pigment. Die aus den beiden Substanzen gewonnenen Farbstoffe waren in ihrer chemischen Zusammensetzung gänzlich verschieden, differirten aber sehr wenig von den gewöhnlichen Melaninen.

WALTER JONES (78) hat aus der Melaninsäure, die er aus dem Pferdehaar gewonnen hat, durch Oxydation mit Chlor eine Oxymelaninsäure und eine basische Substanz, die ein Benzoylderivat lieferte, bekommen. Die Bildung dieser Base aus Melanin beweist die nahe Beziehung und Verwandschaft zwischen diesen Pigmenten und dem Eiweiss.

Auch ich konnte mich überzeugen, dass die Eiweisstoffe wie auch die Kohlenhydrate durch langstündiges Kochen melaninähnliche Pigmente liefern können. Es wurde eine schneeweisse Eiweissmenge (die ich aus dem Tumor N° 7 der Glandula thyreoidea gewonnen habe) mit 10 % H_2SO_4 tagelang (4) tüchtig gekocht. Schon am 2 Tage bildete sich ein voluminöses dunkelgraues Pigment, das am 3, besonders am 4 Tage braunschwarz wurde. Die gewonnenen Farbstoffe lösten sich nicht in Wasser, Alcohol, Aether, wohl aber sehr leicht in Alkalien und konnten aus den alkalischen Lösungen (die keine Absorptionsstreifen zeigten) durch Säuren völlig gefällt werden. Nach Zusatz von Alcohol zu der alkalischen Lösung setzte sich bald eine flockige voluminöse braunschwarze Masse ab; die Flüssigkeit oberhalb des Niederschlages war dunkelgelb gefärbt. Amylalcohol entzog nicht die Farbe. Wegen Mangel an Zeit wurden weitere Untersuchungen in dieser Richtung nicht vorgenommen. Alle oben erwähnten Autoren haben die Pigmente durch langdauerndes Kochen gewonnen. Prof. KOBERT (25) konnte sich aber überzeugen, dass auch « ohne Kochen, d. h. schon bei Brüteofentemperatur aus Eiweiss und starken Mineralwässern die « Melanoidine » sich bilden können. In

der That gelang es z. B. bei Benützung von gewaschenen, ganz weissen Leberzellen und conc. Salzsäure, nur war die Zeitdauer der Bildung dabei eine viel längere. »

Nach NENCKI (56) ist die Melanoidsäure SCHMIEDEBERG's ein Umwandlungsproduct des von STADELMANN (58) benannten « Proteinochromogens », d. h. eines Spaltungsproductes der Eiweissverdauung durch Pankreas. Diese Producte scheinen eine sehr nahe Beziehung zu den thierischen Pigmenten und speciell zum Melanin zu haben.

NENCKI behauptet, dass im Eiweisse eine chromogene Gruppe vorhanden ist, die bei der Pankreasverdauung losgelöst wird (1) und die zum Aufbau des Blutfarbstoffes und der anderen thierischen Pigmente verwendet wird, dass also das Proteinochromogen die Muttersubstanz der thierischen Farbstoffe sei. Erst in letzter Zeit is es gelungen das Proteinochromogen chemisch weiter zu untersuchen.

LUBARSCH schreibt der Nebenniere eine grosse Rolle bei der Pigmentbildung in dem Organismus zu, und nimmt an, dass diesem Organ eine Function zukommt, aus dem mit Blut und Saftstrom zugeführten Material eine eigenthümliche in der *Glycogenbildung* ihren Höhepunkt erreichende Modification des Eiweisses herzustellen, welches an anderen Stellen (Haut, Schleimhäute) zur *Pigmentbereitung* benutzt werden kann. Diese Theorie wirft auch Licht auf die Beziehung zwischen Melanin und Glycogen und kann zur Erklärung des Nichtvorhandenseins des Glycogens in melanotischen Geschwülsten dienen. Trotzdem kann, wie ich oben dargethan habe, der von LUBARSCH ausgesprochene Satz, dass in den melanotischen Tumoren das Glycogen *niemals* vorkommt, nicht als ausnahmslos giltig angenommen werden. Er hat ihn ja auch nicht durch eigentliche chemische Analysen controlirt, sondern er begnügte sich nur mit microchemischen Untersuchungen auf Glycogen, bei denen ja sehr leicht dieses Kohlenhydrat vermisst wird, falls es nur in geringen Mengen vorhanden ist, und falls die Anwesenheit von sehr viel Melanin die microscopische Untersuchung der Schnitte erschwert.

Ich konnte in einem melanotischen Tumor mit Bestimmtheit, in anderen mit grosser Wahrscheinlichkeit das Glycogen chemisch nachweisen und zwar in verhältnismässig grosser Menge. Die letzte Thatsache scheint mir von grosser Wichtigkeit für die kritische Beurteilung der

(1) KURAJEFF (20) glaubt, dass die chromogene Gruppe des Albuminmoleküls sich bereits im Stadium der Albumosenbildung und zwar vor Bildung der secundären Albumose B abspaltet.

Angabe vom Nichtvorhandensein des Glycogens in melanotischen Tumoren zu sein.

Mann kann vielleicht annehmen, dass auch die Zellen melanotischer bösartiger Tumoren (Sarcome und Carcinome) gleich den unpigmentirten in einem frühen Stadium des Zellebens regelmässig Glycogen besitzen, wie überhaupt alle Zellen die rasch proliferiren, dass aber dieses Kohlenhydrat durch irgend welche specifische Zellthätigkeit und Stoffwechselveränderungen, die ja den bösartigen Geschwülsten eigenthümlich sind, stets bald zum Verschwinden gebracht wird. Ob das Kohlenhydrat bei der Melaninbildung aufgebraucht wird, oder ob das melanotische Pigment nur diastatisch auf das ursprünglich vorhandene Glycogen wirkt und es also lediglich in Zucker überführt, ist bis jetzt noch eine offene Frage, deren Lösung unser Institut in Angriff genommen hat.

Von H. Bornträger (59) wird hervorgehoben, dass die den Melaninsubstanzen sehr nahe stehende Humussäure im stande ist, in der Wärme Cellulose in Zucker umzuwandeln. Mit Recht sagt Kobert, dass die Umwandlung von Glycogen in Zucker unter Einwirkung von Melanin ein ganz analoger Vorgang sein würde, nur dass er ausserordentlich viel leichter vor sich gehen könnte, als die Umwandlung von Cellulose in Zucker. Davon abgesehen wäre es wünschenswert, bei weiteren Untersuchungen der melanotischen Tumoren immer auch auf das pathologisch-anatomische Verhalten der Nebenniere Aufmerksamkeit zu legen. Vielleicht findet man, wenn nicht immer, so doch in einzelnen Fällen eine veränderte Zellenthätigkeit, die zur Erklärung der Pigmentbildung und Ablagerung wie auch der Beziehung des Pigmentes zur Glycogenbildung dienen wird.

Bei Personen mit melanotischen Geschwülsten findet sich bekanntlich im Harn häufig eine Pigmentmuttersubstanz, ein sogenanntes Melanogen. Beim Stehen an der Luft scheidet sich zeitweise aus solchem Harne ein eigenthümlicher wasserunlöslicher Körper aus, der sich unter Einfluss des Sauerstoffs der Luft gebildet hat, und der dem Harne eine braune bis schwarze Farbe ertheilt. Eiselt (60) war der erste, der diese Beobachtung gemacht hat. In den 4 von ihm beschriebenen Fällen war der Harn bei der Entlerung hellgelb, an der Luft wurde er dunkel, vor Luft und Licht geschützt erhielt er seine ursprüngliche hellgelbe Farbe. Bei Einwirkung von Chromsäure (Eiselt's Reagens) und Salpetersäure färbte sich der Harn sofort schwarz. Bald nach Veröffentlichung dieser Fälle ist der melanotische Harn ein Gegenstand der Aufmerksamkeit mehrerer Beobachter geworden wegen seiner Wichtigkeit für die Diagnose des Vorhandenseins der Melanome.

So haben GANGHOFNER und PRIBRAM (61) in einem Falle von melanotischer Geschwulst dieselben Eigenthümlichkeiten des Harnes beobachtet. Die Reaction ist von der Anwesenheit eines « Chromogens » abhängig, das durch Bleiacetat vollständig gefällt wird. Nach Zersetzung des Bleiniederschlages mit H_2S wurde ein farbloses Filtrat gewonnen, welches nach Eindampfen ein braunschwarzes Pigment gab, unlöslich in Wasser, Alcohol und Aether. Die Asche enthielt Spuren von Eisen.

Grössere Mengen von indigoliefernder Substanz konnten nicht nachgewiesen werden.

Aus dem Harne eines 43jährigen mit multiplen Sarcomen behafteten Patienten konnte ZELLER (62) mittelst des *Bromwassers* einen dunklen melaninähnlichen Niederschlag ausscheiden. Da der normale Harn niemals mit dem Bromwasser einen Niederschlag liefert, darf die gewonnene Substanz als normaler Harnbestandtheil nicht aufgefasst werden.

Nach ZELLER ist das Bromwasser ein viel empfindlicheres Reagens als die EISELT'sche Chromsäure.

Dann folgt der sehr genau untersuchte Fall von MÖRNER (22). In diesem Falle von multipler Geschwulstbildung an der Schulter, derentwegen der Patient mehrere Monate im Krankenhause war, wurden sehr oft Untersuchungen des Harnes vorgenommen. Die EISELT'sche Reaction gab keine deutliche Ausbeute.

Zur Reindarstellung der Pigmente ist es nach MÖRNER am zweckmässigsten, dieselben durch *Barytwasser* zu fällen. Er hat auf diese Weise 2 Arten des Farbstoffes isolirt :

1) der in Essigsäure lösliche Farbstoff und

2) der in Essigsäure unlösliche.

Die Präparate zeigen einen hohen Schwefelgehalt und nicht unbedeutende Mengen Eisen MÖRNER zeigt mittelst der spectrophotometrischeren Methode, dass die aus dem Harne erhaltenen Farbstoffpräparate mit denen der Geschwülste identisch sind.

Dann haben BRANDL und PFEIFFER (23) einen Fall veröffentlicht. Den Farbstoff schieden sie ab mittelst Bleiessig und Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff. Eigenthümlich war in diesem Falle das Verhalten des Harnes gegen Schwefelsäure. Bei Zusatz von verdünnter Schwefelsäure färbte sich der Harn momentan burgunderoth. Amylalcohol zog den rothen Farbstoff aus. Die rosenothe amylalcoholische verdünnte Farbstofflösung zeigte 2 Absorptionsstreifen in der gelbgrünen und blaugrünen Region des Spectrums.

SIEGFRIED POLLACK (63) untersuchte den Harn von einem Patienten

mit Melanosarcom der Leber. Das vom ZELLER vorgeschlagene Bromwasser hat öfters versagt. Beim Kochen mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat entstand ein reichlicher schwarzer Niederschlag.

Zur Reindarstellung des Farbstoffes benutzte POLLACK eine Mischung von gleichen Theilen neutralen und basischen Bleiacetats. Nach Zersetzen mittelst H_2S, Filtriren und Verdampfen am Wasserbade entstand eine braunschwarze Masse, die in Alcohol, Aether, Amylalcohol, Chloroform unlöslich, in Wasser, Essigsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure mit schwarzer Farbe löslich war. Der Farbstoff enthielt Fe, N und S.

SENATOR (64) hat in einem Falle, wo der dunkelrothbraune Harn die EISELT'sche Reaction gab, eine reichliche Menge Indicans gefunden, und er glaubt daher diesen Stoff als Ursache der obenerwähnten Reaction anzunehmen zu dürfen. Zum Nachweis des Melanogens und Indicans empfielt SENATOR Bromwasser und Fe_2Cl_6, welche beide auf Indican nicht einwirken sollen. Prof. KOBERT hat bemerkt, dass beim Schütteln sowohl indigohaltiger als melaninhaltiger Harne mit dem OBERMAYER'schen *Reagens* (Eisenchlorid + rauchende Salzsäure) diese auffallend dunkel werden. Setzt man jedoch jetzt Chloroform hinzu und schüttelt, so geht in dieses nur das gebildete Indigoblau, aber nicht das gebildete Melanin über. *Diese Reaction* kann also zur bequemen Unterscheidung bzw. Trennung des Indicans von Melanogen dienen. Gleichzeitig zeigt diese Reaction, dass beide Farbstoffe aus ihrem Chromogen durch Oxydation entstehen.

In einem Falle von ausgebreiteter Melanose konnte SENATOR im Harne eine reichliche Menge Melanogen nachweisen und in der entleerten Ascitesflüssigkeit gleichzeitig fertiges Melanin. Sowohl daraus als aus vielen andern Beobachtungen ergibt sich, dass *das Primäre das Melanin ist und dass erst sekundär durch Reduction daraus Melanogen entsteht.* Da letzteres wasserlöslich ist, kommt es leicht im Harn zur Ausscheidung, während das Melanin nur cellulär transportiert werden kann. Solchen cellären Melanintransport sehen wir beim Frosch zur Winterzeit und bei Schimmeln in einer gewissen Lebensperiode regelmässig. Dass er bei Menschen mit in Verkleinerung begriffenen Tumoren auch vorkommen kann, werden wir noch unten erfahren.

HOPPE-SEYLER (46) berichtete 1891 über die Blut und Harnanalyse eines an melanotischem Sarkom erkrankten Patienten. Der hellbraune Harn, der an der Luft dunkelbraun wurde, schwärzte sich bei Einwirkung warmer Salpetersäure. Verfasser fand im Harne 2 verschiedene Substanzen, welche als Ursache der Dunkelfärbung des Harnes zu betrachten sind : 1) Urobilin, welches bei Reduction durch Fäulniss und nachheriger

Oxydation an der Luft einen braunen Farbstoff liefert und 2) ein Körper, dessen Isolierung vergeblich der Verfasser versuchte, der aber einen sehr leicht löslichen braunen Farbstoff liefert, fällbar durch neutrales Bleiacetat. Die Substanz wird beim Schmelzen mit Aetzkali in Huminsäure und Protocatechusäure umgewandelt, wobei sich NH_3 und Indol entwickelt. Hoppe-Seyler vermuthet, dass diese Substanz von einem leicht zersetzlichen Kohlenhydrat — also doch wohl vom Glycogen — oder von einer aromatischen Substanz wie Brenzcatechin herstamme. Der Verfasser erwähnt also die Beziehung zwischen unserm Farbstoffe und einem Kohlenhydrate schon vor Lubarsch.

v. Jaksch (65) untersuchte 2 Fälle mit Melanurie. Er hat uns neue Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Harnes bei Melanurie geliefert. Als das beste und empfindlichste Reagens zum Nachweise einer bestehenden Melanurie empfiehlt v. Jaksch *wässrige Eisenchloridlösung,* welche sogar in grosser Verdünnung die melanogenenthaltenden Harne schwarz färbt. Ein Ueberschuss von Eisenchlorid löse die schwarze Niederschläge. *Thatsächlich löst es aber nur den Phosphatniederschlag,* welcher allerdings das Melanin mit niederreisst.

v. Jaksch hat auch bemerkt, dass die melanogenenthaltenden Harne die Thormählen'*sche Reaction* geben. Sie besteht darin, dass beim Versetzen einer kleinen Portion Urins mit einer verdünnten Natriumnitroprussidlösung und ein paar Tropfen Natronlauge oder Kalilauge eine rosarothe Färbung entsteht, die nach Zusatz von organischen oder anorganischen Säuren in eine tiefblaue übergeht. Die letzte beruht nach v. Jaksch auf der Bildung von Berlinerblau. *Die erwähnte Reaction scheint aber nicht von der Ausscheidung des Melanogens abhängig zu sein,* da sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen kann, besonders wenn der Harn reich an indigoliefender Substanz ist. Wir werden noch unten bei Besprechung der von mir untersuchten Fälle auf die Berlinerblaureaction zurückkommen. Es ist noch zu betonen, dass v. Jaksch im untersuchten Harne neben Melanogen auch noch Eiweiss und Zucker fand.

Kobert (25) fand bei seinen Fällen das Eisenchlorid als das beste und brauchbarste Reagenz zum Nachweis und zur Abscheidung des Melanogens bzw. Melanins. Bromwasser liess ihn mehrmals im Stich, ebenso Salpetersäure.

Setti (66) bemühte sich auch die Eigenschaften der anderen Harnbestandtheile in den melanogenenthaltenden Harnen zu bestimmen. Abgesehen von einer Vermehrung des Harnstoffes und einer Verminderung der Chloride konnte er jedoch keine anderen Abnormitäten im Harne

beobachten, als dass *Zucker in kleinen Mengen neben Melanogen vorhanden war. Vielleicht muss man diese Glykosurie so deuten, dass das Melanin auf das Glycogen im Körper zuckerbildend einwirkt und dadurch abnorm hohen Zuckergehalt des Blutes und Uebertritt dieses Zuckers in den Harn veranlasst.*

Stokvis (67) fand auch Melanogen im Harne von einem Patienten mit Melanosarcom der Leber. Verfasser glaubt, *dass das Melanogen als gepaarte Aetherschwefelsäure zu betrachten sei.*

Mir standen zur Verfügung 3 Harne von Patienten mit melanotischen Geschwülsten. Die Eigenschaften der Harne in den 2 ersten Fällen (1 Patient und 1 Patientin) wurden bereits in der Kobert'schen (27) Arbeit angegeben. Den dritten Fall verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Garré.

Es handelte sich um eine 45jährige Patientin, die wegen eines Naevus pigmentosus an der Wange operirt war. Mehrere Monate nach der Operation gelangte sie in die Klinik Prof. Garré mit einem Melanosarcom, das die rechte Seite des Gesichtes betraf. Wenige Wochen nach der zweiten Operation stellten sich mehrere Recidive am Halse ein, und der Zustand der Patientin verschlimmerte sich von Tag zu Tag. Dieser Fall kann gleichzeitig als Beweis der Bösartigkeit und der grossen Neigung zur Generalisation der melanotischen Geschwülste dienen. In therapeutischem Sinne können sie beinahe als Fälle « noli me tangere » bezeichnet werden.

Der Harn meines Falles war immer hell, fast farblos und änderte sich nicht sogar bei langem Stehen an der Luft. Trotz öfterer Untersuchungen konnte ich darin weder Melanogen noch mehr als Spuren von Indican nachweisen. Eiweiss und Zucker waren auch nicht vorhanden; dagegen bestand eine *bedeutende Polyurie.* Ob von anderen dieses Symptom bemerkt worden ist, konnte ich nicht feststellen. Ich vermuthe, dass es nicht selten vorkommt.

In den Harnen der zwei oben erwähnten Fälle war Melanogen reichlich vorhanden. Als das empfindlichtste Reagenz muss auch ich das Eisenchlorid bezeichnen. Im zweiten Falle (Harn der Patientin II) fiel auch die Thormählen'sche Reaction stets positiv aus. Gleichzeitig wurde auch mit einem normalen eingedampften Harne dieselben Reactionen wie mit den melanogenenthaltenden vorgenommen, um mich zu überzeugen, ob die fraglichen Eigenschaften des Harnes von einer specifischen Substanz abhängig sind oder etwa bei genügender Konzentration von jedem Harne geliefert werden. Ich fand, dass das *Eisenchlorid*, tropfenweise zugesetzt, die melanogenhaltigen Harne sofort gut unterscheiden lässt von normalem, der auch bei starker Eindunstung sich nicht schwärzlich färbte.

Salpetersäure dagegen färbte auch den normalen recht dunkel. ***Bromwasser*** sowie *Chromsäure* erwiesen sich insofern als unzuverlässig, als sie bei dem einen Melanogenharn einen schwarzen Niederschlag ergaben, bei dem andern aber keinerlei Wirkung hervorbrachten. *Chlorwasser* sowie ***Jodkalium*** wirkten auf das Melanogen nicht ein. Die THORMÄHLEN'sche Reaction wurde von demjenigen Harne, der auch auf Chromsäure reagierte, mehrmals sehr deutlich gegeben. Spätere Portionen desselben Harnes gaben sie jedoch nicht mehr. Verdünnte *Schwefelsäure* und *Salzsäure* gaben namentlich beim Erhitzen der längere Zeit vorher der Luft ausgesetzten Harne schwarzbraune Niederschläge. Zum Schluss möchte ich noch zwei eigenartige Harne erwähnen, welche ich durch Prof. KOBERT erhielt. Sie stammen beide von *Diabetikern* mit sehr bedeutender Zuckerausscheidung und hoher Acidität. Beide Harne gaben, als ***die Kranken sich dem Ende näherten*** und namentlich als sie moribund waren, mit Eisenchlorid schwarze Niederschläge, die sich zunächst gerade so verhielten, wie die Niederschläge der übrigen Melanogenharne. Prof. KOBERT möchte das Melanin dieser Patienten als *Marasmusmelanin* ansprechen. ***Sein Auftreten im Diabetesharn muss als malum omen betrachtet werden.*** Die Section ergab natürlich nichts von melanotischen Tumoren. Genauere Untersuchungen über diesen Stoff konnten, da beide Patienten rasch starben, nicht angestellt werden.

Es wurden dann von mir weitere Reactionen mit den durch die verschiedenen Oxydationsmittel aus den Melanogenharnen gewonnenen *Niederschlägen* vorgenommen. Die durch Eisenchlorid ausgefällten Niederschläge lösten sich allmählig im Ueberschusse von Eisenchlorid und konnten durch Zusatz von Mineralsäuren dann nur schwer wiedergewonnen werden. Die durch gerade hinreichende Mengen des Reagens gewonnenen Eisenniederschläge lösten sich nach gehörigem Waschen auf dem Filter sehr leicht in Na_2CO_3 mit dunkelbrauner Farbe, während das Eisenphosphat ungelöst blieb, und konnten aus dieser alkalischen Lösung durch Säuren vollständig ausgefällt und so weiter gereinigt werden.

Die *Bromniederschläge* lösten sich auch sehr leicht in Na_2CO_3 und NH_3. Isobutyl-Alcohol nahm weder aus der Lösung noch aus dem Bromniederschlage den Farbstoff auf.

Die Niederschläge, die im Harne durch Zusatz von verdünnter H_2SO_4 entstanden sind, lösten sich schon in der Kälte gänzlich in NH_3 mit dunkelrother, fast schwarzer Farbe. Isobutyl-Alcohol entzog den Farbstoff nicht. Der aus normalem Harne durch Erhitzen mit H_2SO_4 gewonnene, nicht schwarze sondern braune Niederschlag löste sich in der Kälte weder in NH_3 noch in Na_2CO_3 — er bestand zumeist aus Harnsäure.

Die dunklen durch Einwirkung der *Salpetersäure* ausgefällten Farbstoffniederschläge lösten sich in Alkalien. Nach Abfiltriren der Niederschläge blieben die Filtrate dunkelroth, sie gaben aber mit Eisenchlorid keine Melanogenreaction.

Die *Salpetersäureniederschläge* der Melanogenharne wurden mit Wasser gewaschen. Concentrirte H_2SO_4 löste sie allmählig; nach Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure entstand eine klare rothgefärbte Lösung. Die verdünnte rothe Lösung gab vor dem Spectralapparate eine Absorption, indem nur die rothe Farbe durchgelassen wurde. Mit Alcohol versetzt blieb sie ohne Aenderung, mit Aether mischt sich die Lösung nicht.

Die rothe Färbung der Flüssigkeit scheint von der Einwirkung der Salpetersäure abhängig zu sein, so wie es auch mit der ROSENBACH'schen (68) Reaction der Fall ist.

Dieselbe Reaction mit dem Harne des Patienten I vorgenommen gab eine dunkelbraune schmutzige Lösung. Der Harn von Patientin III gab auch dasselbe Resultat, nur der Niederschlag löste sich nicht gänzlich in der Mischung der Schwefelsäure. Es ist noch zu erwähnen das Verhalten der durch Einwirkung der *Salzsäure* gewonnenen Niederschläge. Nach dem Abfiltriren derselben ergaben sich klare dunkelrothe Filtrate, die beim Erhitzen sich nicht änderten. Zusatz von Eisenchlorid gab keine weitere Dunkelfärbung und keinen Niederschlag. Die *concentrirte* HCl scheint gegenüber manchen anderen Säuren brauchbarer für den Nachweis des Melanogens zu sein, denn die melanogenhaltigen Harne lieferten bei Zusatz von HCl sofort recht voluminöse schwarze Niederschläge, während melanogenfreie Harne fast keine Aenderung zeigten. Die schwarzen *Salzsäureniederschläge* lösten sich rasch in Na_2CO_3 und konnten daraus durch H_2SO_4 auch in der Kälte wiedergewonnen werden. Die schwarzflockigen Niederschläge, welche mittelst concentr. und einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure entstanden und auf einem Asbestfilter gesammelt worden waren, lösten sich allmählig mit schwarzbrauner Farbe in Alkalien.

Erwähnen möchte ich noch, dass in allen *Filtraten* des Harnes der Patientin II nach vollständiger Ausscheidung des Melanins sich noch immer eine prachtvolle THORMÄHLEN'sche Reaction erzielen liess. Besonders gut fiel diese Reaction mit dem Filtrate, welches durch Einwirkung der HNO_3 auf den Harn gewonnen worden war, aus. Am besten ist diese Reaction in der Weise auszuführen, dass man zu der betreffenden Lösung ein Krystall von Nitroprussidnatrium zusetzt. Nun schüttelt man das Probierglas bis sich der Krystal löst und träufelt dann vorsichtig

tropfenweise NaOH so lange zu, als die Färbung an Intensität noch zunimmt. Bei Vorhandensein der Substanz entsteht eine schöne burgunderothe Lösung, die nach Zusatz von ein paar Tropfen concentr. H_2SO_4 oder CH_3COOH einer klaren dunkelblauen berliner-blauähnlichen Platz macht. Die Ausscheidung dieses Farbstoffes hängt, wie schon gesagt, nicht von dem Melanogen oder Melanin ab, da einerseits er aus den Filtraten nach vollständiger Entfernung des Melanogens noch gewonnen wurde, und andererseits dieselbe Reaction auch bei anderen krankhaften Zuständen beachtet worden ist (KRUKENBERG, SALKOWSKI (69), DRESCHFELD (70) und anderen).

Dass die Reaction nicht auf Kreatinin zu beziehen ist, hat schon THORMÄHLEN (71) bewiesen, indem auch der Rest nach vollständiger Abtrennung von Kreatinin ein positives Resultat geliefert hat.

Die alkalische violettrothe Lösung des in Rede stehenden Farbstoffes gab ein Absorptionsband zwischen Roth und Grün. Nach Zusatz von Alcohol nimmt die Lösung eine rothe Farbe an.

Die alkoholische alkalische Lösung wirkte stark absorbirend auf das Licht des Spectrums; es ging nur das Rothe unbehindert durch; alle übrigen Farben werden verdunkelt, das Gelbe sogar gänzlich ausgelöscht.

Bei Zusatz einer Mischung von Alcohol und Aether zu gleichen Theilen bleibt die alkalische Lösung unverändert; auch die spectroscopischen Eigenschaften blieben dieselben, wie bei der rein alkoholischen Lösung. Wenn man nun Aether zu der alkalischen violettrothen Lösung zugiebt, so setzt sich derselbe farblos ab. Auch Isobutylalcohol nahm den Farbstoff nicht auf. Die alkalische Lösung gab auch an Chloroform den Farbstoff nicht ab.

Mit Bleizucker gab die Lösung einen hellrothen Niederschlag, der sich leicht in Na_2CO_3 löste mit einer schönen rothen Farbe, die nach Zusatz von CH_3COOH einer hellblauen Platz machte.

Die mit Barytwasser versetzte alkalische Lösung gab einen geringen weisslichen Niederschlag und ein rötlich gefärbtes Filtrat. Um aus dem Filtrate den Ueberschuss von $Ba(OH)_2$ zu beseitigen, wurde es mit CO_2 behandelt, wobei sich ein voluminöser gelber Niederschlag ausschied und oberhalb desselben eine tiefblau gefärbte Flüssigkeit bildete, die sich bei Erwärmen entfärbte. Nach Zusatz von Na_2CO_3 oder NH_3, also in alkalischer Lösung, bekam sie wieder ihre ursprüngliche rothe Farbe. Ganz dieselben Reactionen wurden auch mit der sauren tiefblauen (berlinerblauähnlichen) Lösung durchgeführt. Sie ist gut mischbar mit Alcohol, Aether, Aceton mit klarer blaugrünlicher Farbe. Die Aceton-

lösung löscht im Spectrum das Rothe gänzlich aus, das Grüne geht unverändert durch.

Als eine interessante Thatsache möchte ich hervorheben, dass die alkalische, wie auch saure Lösung, zu denen ein Gemisch von gleichen Theilen von Alcohol und Aether zugesetzt war, nach mehreren Stunden am Boden des Gefässes einen körnigen rothen (die alkalische Lösung) und einen blauen Niederschlag (die saure Lösung) ausgeschieden haben. Die Niederschläge blieben unlöslich in Alcohol, Aether, Aceton, lösten sich aber sehr rasch im destillirtem Wasser. Bei längerem Stehen änderte sich die Farbe der Lösungen in schmutzig braune und blau-grünliche. Mit Rücksicht auf die genannten Reactionen und auf das spectroscopische Verhalten kann der blaue Farbstoff, der sich in der sauren Lösung ausscheidet, nicht als Berlinerblau betrachtet werden.

Erwähnen möchte ich noch an dieser Stelle, dass der Harn der Patientin II sogar noch bei 100 facher Verdünnung die THORMÄHLEN'sche Reaction gab, dass die saure (durch Essigsäure) Lösung dann aber nicht blau, sondern smaragd-grün war. Gleichzeitig angestellte Versuche mit gewöhnlichem verdünnten Harne und mit Wasser gaben ganz negative Resultate : die röthliche alkalische Nitroprussidnatriumlösung entfärbte sich rasch nach Zusatz von concen. Essigsäure.

Mit den melanogenenthaltenden bzw. melaninhaltigen Harnen wurden auch Reductionen vorgenommen.

Manche reducirenden Mittel wie Wasserstoffsuperoxyd, Aluminium-amalgam entfärbten zwar die dunkelbraunen Lösungen, aber gleichzeitig zerstörten sie auch die melaningebende Substanz.

Die Reactionen waren folgende :

1) Nach Zusatz von H_2O_2 (unter Paraffinum liq.) nahm der dunkelbraune Harn eine hellgelbe Farbe an. Trotz der Entfernung des Wasserstoffsuperoxyds durch Erwärmen, gab jetzt der Harn keine Reactionen mit Eisenchlorid mehr.

2) Bei Digerieren mit Aluminiumamalgam (Wasserbad 38°—40°) unter einer Paraffinschicht entstand eine allmählige Entfärbung.

3) Schwefelwasserstoff scheint nicht entfärbend zu wirken.

4) Aluminium in Pulverform entfärbt.

5) Bei Digerieren mit Zinkstaub + Na_2CO_3 unter Paraff. liq. trat keine Entfärbung ein.

6) Bei Einwirkung von Zinkstaub + HCl fand eine Entfärbung statt.

7) Natriumthiosulfat scheint nicht zu entfärben.

Um das Melanogen eventuell Melanin aus dem Harne abzuscheiden

sind 3 Methoden angegeben. Die Fällung mittelst Barytwasser, Eisenchlorid und Bleiessig. Die besten und brauchbarsten Methoden scheinen mir die von JAKSCH (Eisenchlorid) und die von MÖRNER (Barytwasser) angegebene zu sein.

Das Eisenchlorid muss aber sehr vorsichtig zugegeben werden, da es im Ueberschusse lösend auf das Melanin wirkt. Am besten ist es, die aus den einzelnen Harnportionen gewonnenen Niederschläge zu sammeln und die Filtrate probeweis nochmals auszufällen. Die gewaschenen Melaninniederschläge lösen sich, soweit sie wirklich aus Melanin bestehen, leicht in Na_2CO_3. Durch wiederholtes Fällen mit verdünnter Schwefelsäure und erneutes Waschen erhält man reines Melanin. Auf diese Weise habe ich aus 50 c.c. Harn des Patienten I 3 milligr. Melanin und aus 50 c.c. Harn des Patienten II 18 milligr. Melanin gewonnen. Alsdann führte ich eine Melaninbestimmuug desselben Harnes nach der Barytmethode aus.

50 c.c. des dunkelbraunen Harnes von Patientin II wurde mit 50 c.c. kaltgesättigter Lösung von $Ba(OH)_2$ versetzt. (Das Barytwasser wurde so lang zugegeben bis es mit dem Filtrate keine Trübung mehr gab).

Der auf diese Weise gewonnene graubraun gefärbte Barytmelaninniederschlag wurde von dem farblosen Filtrate abgetrennt und nach Vorschlag von MÖRNER weiter verarbeitet. Er wurde aus dem Filter in einen grossen Cylinder gebracht, mit Wasser aufgeschwemmt und durch Dekantiren (4—5 Mal täglich) gewaschen. Dann wurde er auf ein Leinwandtuch gebracht, abfiltrirt, ausgepresst und nochmals gewaschen. Erst dann wird er von dem Tuch genommen und mit Na_2CO_3 versetzt, der auf dem Leinwandfilter gebliebene Rest wird auch mit Na_2CO_3 übergossen : die beiden alkalischen dunkelbraunen Lösungen wurden von dem gebliebenen Niederschlag (1) abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt.

Schon in der Kälte entstand ein dunkelbrauner Niederschlag, der nach Erwärmen der dunklen Lösung noch voluminöser wurde. Es wurde abfiltrirt, mit Wasser, dann mit Alcohol und mit Aether gewaschen, getrocknet und gewogen, wobei er 11,6 milligr. Melanin lieferte, also wesentlich weniger als bei der Eisenchloridmethode. Leider fehlte es mir an Harn, um die Bestimmungen so oft zu wiederholen, bis beide Methoden gleiche Werte lieferten.

Das Filtrat, welches nach Entfernen des Barytmelaninniederschlages,

---

(1) Nach MÖRNER soll der Niederschlag rosafarbig sein und mit H_2SO_4 und Spiritus soll er eine gelbrothe Lösung geben. Ich konnte dies nicht bestätigen.

gewonnen war, gab eine sehr intensive THORMÄHLEN'sche Reaction. Davon dass in dem Filtrate keine Spuren von Melanin geblieben waren, konnte ich mich überzeugen, indem ich das barytfreie neutrale Filrat mit Eisenchlorid versetzte. Der dabei entstandene Eisenniederschlag wurde mit Natriumcarbonat digeriert. Die gewonnene alkalische Lösung gab keine Spuren von THORMÄHLEN'scher Reaction. Das gebliebene gelbgefärbte Filtrat wurde in 3 Theile getheilt und davon der eine mit H_2SO_4, der andere mit HNO_3, der dritte mit HCl versetzt, erwärmt und eingedampft. Beim Eindampfen bis auf $^1/_3$—$^1/_4$ Volumen entstand kein Niederschlag, nur nahmen die Flüssigkeiten eine schwarze Farbe an.

Durch das Barytwasser ist also das Melanin bzw. das Melanogen quantitativ ausgefällt worden und kann daraus leicht gewonnen werden.

Dieses Reagens scheint insofern noch brauchbarer zu sein als das Eisenchlorid, als es die Reactionen auf Fe-gehalt des Melanins nicht stören kann, während das Eisenchlorid dies unter Umständen wohl thun dürfte.

Die melanogenenthaltenden Harne besitzen also characteristische chemische Eigenschaften gegenüber normalen Harnen und können für den Nachweis der melanotischen Geschwülste und ihrer inneren Metastasen nicht verwendet werden. Jedoch ist bis heute die Frage noch nicht entschieden, ob unsere Reactionen unbedingt auf Vorhandensein eines specifischen, den Melanomen eigenthümlichen Farbstoffes zu beziehen sind, oder ob es sich hier nur um abnorme Mengen des auch in normalem Harne spurweise befindlichen Chromogens handelt. Diese letztere Ansicht wurde von keinem Geringeren als von HOPPE-SEYLER getheilt. Er glaubte bis zu seinem Ende, dass die Dunkelfärbung mit Oxydationsmitteln zum Theil auf der Bildung von Indigo beruhe. In den durch mich untersuchten Harnen waren aber kaum Spuren von Indican, so dass diese Annahme nicht zu recht besteht.

Auch VIRCHOW (72) glaubte, dass man es in solchen Harnen nicht mit einem specifischen Farbstoff zu thun hat, sondern, dass es sich nur um Abnormitäten in der Urinfarbe handelt, die durch Störungen in den Functionen der Leber (in welcher ja gewöhnlich die Geschwülste vorkommen) verursacht seien.

Andererseits wurde hervorgehoben, dass auch bei anderen Zuständen der Harn dieselben chromogenen Eigenschaften zeigen kann, wo von melanotischen Tumoren keine Rede ist.

So hat DRESSLER dasselbe Verhalten zu den oxydirenden Mitteln im Harne bei marastischen Individuen, welche keine melanotischen

Geschwülste gehabt haben, beobachtet. Ich selbst habe oben für 2 Harne von Diabetikern dasselbe konstatiert.

Auch bei Ochronose(1) wurde eine Melanurie beobachtet. So beschreibt HANSEMANN (73) einen Fall von Ochronose bei einem 41jährigen Landwirth, der seit 18 Jahren an starker Melanurie litt und bei dem die Section das Fehlen von melanotischen Neubildungen darthat.

Auch HECKER und WOLF (74) beschrieben einen Fall von Ochronose, wobei der Harn alle charakteristischen Eigenschaften des melanogenhaltigen besass. Analysen des ochronotischen und des marastischen Melanins liegen zur Zeit nicht vor, ich halte es aber für möglich, dass diese beiden Melaninarten dem der melanotischen Tumoren chemisch nahe stehen.

Auf andere Arten des Melanins einzugehen halte ich für überflüssig, da bei KOBERT sich sämmtliche Arten aufgezählt finden. Ich möchte dagegen auf eine Eigenthümlichkeit des Harns unserer pflanzenfressenden Versuchstiere, namentlich des *Kaninchens* und des *Meerschweinchens* hinweisen, welche nicht allgemein bekannt ist und zu argen Täuschungen führen kann.

Füttert man nämlich diese Tiere reichlich mit Futterrüben, so giebt *ihr Harn, dessen Farbe gleich nach der Entleerung die normale weisslich-gelbe ist, bei Zusatz von Eisenchlorid eine tief braunschwarze, ja oft fast reinschwarze sehr voluminöse Fällung*, ganz als ob echtes Tumorenmelanin darin enthalten wäre. Gleich diesem lässt es sich auch dem Niederschlage durch Natriumcarbonat entziehen; aber *es gelingt nicht, aus dieser Lösung es durch Mineralsäuren als voluminöses schwarzes Pulver wieder niederzuschlagen*. Die Ursache dieser Schwarzfärbung, die an Karbolharn erinnert, sind aromatische Stoffe des Futters, wie Homogentisinsäure von GONNERMANN und andere, die uns hier nichts angehen.

Um das echte Melanogen von dem Humusmelanogen zu unterscheiden, muss man sich nicht nur mit den gewöhnlichen Reactionen begnügen, sondern auch den Harn mit Barytwasser ausfällen und den gewonnenen Niederschlag weiter auf reines Melanin verarbeiten. Die Humussäurederivate zeigen, wie ich fand, dann grosse Differenzen gegenüber dem Melanogen.

Nach SENATOR (64) kann eine Dunkelfärbung des menschlichen Harnes an der Luft bzw. durch Oxydationsmittel auch durch Gegenwart

(1) Die als « Ochronose » durch VIRCHOW (72) entdeckte und bezeichnete Krankheit besteht in Schwarzfärbung von Knorpel und Knochen. Einlegen von Leichenorganen in 4 $^{0}/_{0}$iges Formalin kann Pseudo ochronose der Knorpel hervorrufen.

aromatischer Aetherschwefelsäuren, ferner durch Gallen- oder Blutfarbstoffderivate bedingt sein.

Dass die *echten Melanine* reducirbare Stoffe sind, geht ausser aus den oben besprochenen chemischen auch aus folgenden physiologischen Versuchen hervor. Nach Einspritzung verschiedener Melanine unter die Haut von Pflanzen- und Fleischfressern findet sich in den entsprechenden Harnen je ein Melanogen, welches durch Oxydationsmittel wieder in Melanin umgewandelt werden kann. Diese schon längere Zeit bekannte Thatsache habe ich durch neue Versuche erhärtet.

Das Auftreten des Melanogens in dem Harne der Patienten mit melanotischen Geschwülsten ist in analoger Weise zu deuten : der Farbstoff gelangt aus den Geschwülsten in irgend einer Form in das Blut, wird in irgend welchem Organe reducirt und endlich als Melanogen mit dem Harne ausgeschieden. Dass es sich bei den Patienten im Harn wirklich lediglich um ein Reduktionsprodukt des Tumorenfarbstoffes handelt, hat MÖRNER schon längst nachgewiesen : der aus den Geschwülsten gewonnene Farbstoff stimmte in allen Reactionen mit dem aus dem Harne durch Oxydation gewonnenen überein.

Ferner haben GANGHOFFNER und PRIBRAM beobachtet, dass ziemlich grosse Tumorenstückchen resorbirt werden können und somit Anlass zum Erscheinen des Farbstoffes im Urin geben. NEPVEU (75) hat 4 Fälle von melanotischen Geschwülsten veröffentlicht, wobei er im Blutserum und in den weissen Blutkörperchen schwarzbraune Pigmentkörnchen nachwies. Hierher gehören auch die Beobachtungen von EBERTH (76) u. NYSTRÖM (77). Diese Verfasser constatierten eine förmliche Melanämie, diffuse Ablagerung von Pigmenten in verschiedenen Organen, die durch Zerfall der melanotischen Metastasen bedingt waren.

Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, dass in vielen Fällen (aber nicht in allen) von melanotischen Geschwülsten im Urin ein specifischer Farbstoff als Melanogen ausgeschieden wird.

Doch ist sein diagnostischer Werth dadurch eingeschränkt, dass einerseits dieser Stoff oder ein ihm ähnlicher auch bei anderen krankhaften Zuständen vorkommen kann, sowie dass er andererseits auch bei Vorhandensein von Melanomen doch im Harne fehlen kann. Nur das eine kann man mit Bestimmtheit sagen, dass, wenn nach der Extirpation äusserer melanotischer Geschwülste (der Haut, des Augenapfels u. s. w.) eine Melanurie auftritt, bevor noch physikalische Untersuchung eine Vergrösserung innerer Organe nachweisen kann, man aus dem Nachweis des Melanogens bzw. Melanins im Harne den Schluss *auf eine Metastase oder ein Recidiv ziehen muss.*

Die wichtigsten Ergebnisse des vorstehenden Abschnittes lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen :

1) Echtes Melanogen ist nur da im Harn vorhanden, wo sich auf vorsichtigen Eisenchloridzusatz ein schwarzer, die Phosphate einschliessender Niederschlag von Melanin bildet, der sich in kohlensaurem Natrium mit schwarzer Farbe ohne die Phosphate löst und aus dem durch Mineralsäuren relativ reines Melanin ausgefällt werden kann.

2) Die Schwärzung mit Eisenchlorid wird nach KOBERT auch von manchen Harnen gegeben, welche keine Spur von Melanin enthalten, so z. B. von Kaninchen- und Meerschweinchenharn nach reichlicher Zuckerrübenfütterung.

3) Ausser Eisenchlorid wirken auch Bromwasser und Chromsäure auf viele Melanogenharne rasch schwärzend, aber doch nicht auf alle.

4) Auftreten von echtem Melanogen im Harn des Menschen deutet meist auf Anwesenheit melanotischer Tumoren, aber doch nicht ausnahmslos, indem es trotz der Tumoren fehlen und ohne Tumoren doch vorhanden sein kann, so z. B. bei der Ochronose.

5) Falls das Melanin auf Eisen untersucht werden soll, empfiehlt es sich, die Fällung des Harns nicht mit Eisenchlorid, sondern mit Barythydrat vorzunehmen.

6) Die sogen. THORMÄHLEN'sche Reaction, d. h. Blaufärbung bei Zusatz von Nitroprussidnatrium, Kalilauge und Essigsäure, wird keineswegs von allen Melanogenharnen geliefert, auch kommt sie weder dem Melanogen noch dem Melanin zu.

III.

Mit der Frage des *physiologischen Verhaltens* der Melanine haben sich MIURA (27), SENATOR (79), ROSENFELD (80) und andere befasst. Am ausführlichsten wurde dies Kapitel vom Prof. KOBERT erforscht.

MIURA (27) war der erste, der die Injectionsversuche angestellt hat. Nach Einspritzung des Melanins aus der melanotischen Pferdemilz in die Bauchhöhle eines Kaninchens konnte er im Harne der Versuchstiere Melanogen constatieren.

SENATOR (79) spritzte in die Bauchhöhle eines Kaninchens Menschenharnmelanin ein. Die Untersuchung des Harnes ergab grosse Mengen von Indican, aber kein Melanogen.

HANSEMANN (73) spritzte einem Hunde das Melanin, welches er aus dem Harne eines an Ochronose leidenden Patienten gewonnen hatte, ein. Der Farbstoff ging unverändert in den Urin über.

ROSENFELD (80) hat Versuche mit Melanoidinsäure angestellt, wobei er sich überzeugen konnte, dass die Melanoidsäure intravenös eingespritzt stark giftig wirkt. Die Substanz wurde im Harne unverändert ausgeschieden.

Prof. KOBERT (25) hat Injectionsversuche mit verschiedenen Melaninen angestellt. Relativ grosse Dosen von Melaninlösungen riefen nach der Einspritzung keine Giftwirkungen hervor. Im Harne konnte immer Melanogen nachgewiesen werden.

KOBERT stimmt darin mit NEUMEISTER überein, dass wohl die Leber der Hauptort der reductiven Entfärbung ist.

Durch Prof. KOBERT wurde ich veranlasst, weitere Versuche über die Umwandlung, Ausscheidung und Wirkung der Melanine bei künstlicher Einfuhr anzustellen. Die Versuche bezogen sich auf Kaninchen und Frösche. Als Material zum Einspritzen benutzte ich Tumorenmelanin, Hippomelanin, Sepiamelanin, Menschenharnmelanin, Humusmelanin, endlich humussaures Natron.

Ich gebe im Nachstehenden die Beschreibung der Versuche.

Versuch 1.

Einem mittelgrossen *Kaninchen* wird 10 c.c. *Melaninlösung* unter die Haut gespritzt. Das Melanin ist aus dem *melanotischen Tumor* N° 8 hergestellt worden. 0,0735 getrocknetes reines Melanin wurde in verdünnte Na_2CO_3-Lösung gebracht und mit Kohlensäure durchströmt, um die Alcalescenz zu vermindern. 6—7 Stunden nach der Einspritzung entleert das Kaninchen eine geringe Menge gelbgefärbten Urins, der an der Luft allmählig dunkler wurde. Schon dieser erste Harn gab alle eigenthümlichen Reactionen auf Melanogen. Besonders deutlich fiel die Reaction mit Eisenchlorid und Salpetersäure aus. Am dritten Tage wird das Kaninchen bei normalem Befinden geschlachtet. An der Einspritzungstelle war die Haut mit schwarzem Farbstoff imbibirt. Keine Entzündungerscheinungen waren vorhanden. Kleine Stückchen von Leber, Milz, Niere, Darm und Haut wurden zur microscopischen Untersuchung verwendet; ich konnte aber keine Spuren von Pigment in sämmtlichen Organen nachweisen. Bei der Section wurde aus der Blase der Harn entnommen und nachstehenden Reactionen unterworfen :

1) *Eisenchlorid* gab einen voluminösen dunkelbraunen Niederschlag.
2) *Chromsäure*, schwarzbraune Lösung.
3) *Bromwasser*, keine Veränderung, nur ein geringer gelber Niederschlag.
4) *Bromwasser* + *Essigsäure*, schwarze Lösung oben, dunkelschwarzer Niederschlag unten.
5) Salpetersäure kalt, am 2 Tage dunkelbraune Farbe.
6) Salpetersäure gekocht, schwarzer Niederschlag.
7) *Chlorwasser*, keine Dunkelfärbung.
8) *Schwefelsäure kalt*, geringe Dunkelfärbung.
9) *Schwefelsäure gekocht*, voluminöser schwarzer Niederschlag.

10) *Jod*, übt keine Wirkung auf den Harn.

11) Indican, war in grosser Menge vorhanden.

12) THORMÄHLEN'sche Reaction, fiel negativ aus.

Die unter No 6 und 9 bezeichneten Niederschläge werden mit Isobulyt-Alcohol ausgezogen. Es entstand in beiden Portionen eine klare hellrothe Flüssigkeit. Dem durch Fällung mit Eisenchlorid gewonnenen Niederschlag konnte der Isobutyl-Alcohol den Farbstoff nicht entziehen.

Versuch 2.

Einem *Kaninchen* wurde 15 c.c. einer gesättigten Lösung von *Hippomelanin* in Na_2CO_3-Lösung am Rücken eingespritzt. Dasselbe Kaninchen war vor einigen Wochen zur dergleichen Versuchen schon mehrere Male gebraucht worden und hatte danach einen auf nicht sterile Injektion zu beziehenden Abscess bekommen. Am zweiten Tage nach der Einspritzung wird es todt gefunden. Die Ursache war aber nicht die Melanineinspritzung. Es starb an dem genannten Abscesse. Die *Section* ergab einen abgekapselten ziemlich grossen Abscess unter der Haut mit festem käsigem Inhalt und secundäre Infection der Brusthöhle. Der Eiterherd war intensiv schwarz gefärbt : es scheint, als ob ein Theil der Melanininjection irrtümlich in diesen Herd erfolgt wäre. Hie und da fand man unter der Haut schwarzbraune Färbung der Subcutis, welche noch von früheren Injectionen stammte. In der Blase war kein Harn. Auch bei Lebzeiten entleerte das Kaninchen keinen Urin. Bei der microscopischen Untersuchung der Leber, Niere, Milz u. s. w. konnte man nirgends Abnormitäten nachweisen. Keine Spuren von Pigmentablagerungen. Nur im subcutanen Eiterherde war das schwarze Pigment reichlich nachweisbar. Ich führe diesen Versuch nur an, um zu zeigen, dass selbst ein Tier mit sehr geschwächter Vitalität im stande war, den in Circulation gekommenen Teil des Pigmentes zu entfärben und für das Mikroskop in Leber, Niere und Milz unnachweisbar zu machen.

Versuch 3.

Auch bei einem *Igel*, der subcutan eine reichliche Dose *Hippomelaminlösung* bekommen hatte, konnte ich in sämmtlichen Organen keine Spuren vom Pigmente finden. Nur in der Magenschleimhaut war ein dunkelgelbes körniges Pigment zu sehen, welches aber von einer kleinen Magenblutung herrührte und als Blutfarbstoffderivat zu betrachten ist.

Versuch 4.

Sepia ist ein Farbstoff, der aus den Drüsen (Tintenbeutel) der *Sepia officinalis* abgeschieden wird. Die Tintenbeutel, die das schwarzbraune Pigment enthalten, werden ausgetrocknet, zerrieben, und mit Kalilauge gekocht. Die käufliche Sepia, die als Malerfarbe dient, ist ein Gemisch von *Sepiasäure* und Gummi arabicum. Das Natronsalz dieser Säure nenne ich *Sepiamelanin*.

Nach DESFOSSES und VARIOT (81) scheint die Sepia mit einzelnen anderen Melaninen identisch zu sein.

NENCKI und SIEBER (82), wie auch GIROD (83) haben das Sepiamelanin analysirt und dabei nur eine verhältnissmässig kleine Menge von Schwefel constatiert. Darin liegt auch der Unterschied zwischen Sepiamelanin und anderen Melaninen, die relativ schwefelreich sind.

Nach KOBERT bildet das Sepiamelanin einen Uebergang zu den Humusmelaninen, die noch ärmer an Schwefel oder ganz schwefelfrei sind.

Einem *Kaninchen* wurden 15 c.c. *Sepiamelaninlösung* unter die Haut eingespritzt. Das Kaninchen entleerte danach hellgelben Harn, welcher an der Luft nicht dunkel wurde, wohl aber nach Zuzatz von Oxydationsmitteln. Eisenchlorid gab mit dem Harne versetzt einen voluminösen dunkelbraunen Niederschlag. Auch das Bromwasser zeigte sich in diesem Falle als ein sehr geeignetes Reactiv, um das Melanogen in Melanin überzuführen. Die inneren Organe wurden microscopisch nicht untersucht, da nach vorigen Versuchen ja doch kein Befund zu erwarten war.

Versuch 5.

0,036 *Melanin*, welches aus dem melanotischen *Harne der Patientin II* gewonnen war, wurde in 70 c.c. Na_2CO_3 gelöst, mit CO_2 durchströmt und zu Injectionen benutzt.

Zuerst wird einem *Kaninchen* 15 c.c. dieser Lösung subcutan eingespritzt. Erst nach 15—20 Stunden entleerte das Kaninchen eine sehr geringe Menge hellgelben Harnes, welcher die gewöhnlichen Reactionen auf Melanogen zeigte. Der am nächsten Tage entleerte Harn nahm rasch an der Luft eine dunkle Farbe an.

2 Tage nach der ersten Einspritzung wird wieder demselben Kaninchen 20 c.c. der Melaninlösung eingespritzt. Die Menge des durch den ganzen Tag entleerten Harnes betrug nur 40 c.c. Ich konnte fast in allen Versuchen mit Melanininjectionen eine Verminderung der Harnquantität constatieren. Der entleerte Harn war gelb und trübe. Die Trübung war durch Phosphate, Karbonate und Bacterien verursacht; nur durch Kieselsäurefiltration konnte der Harn klar gemacht werden. Er gab alle Reactionen auf Melanogen. Eiweiss und Indican waren nicht vorhanden. Aus dem Harne konnte man mittelst Fällung durch Eisenchlorid, Auflösen in Na_2CO_3 und nachfolgender Fällung mit H_2SO_4 einen dunkelbraunen fast schwarzen Farbstoff herstellen, der alle charakteristichen Eigenschaften des Sepiamelanins besass.

2 Tage nach der zweiten Einspritzung erfolgte die dritte, wobei 20 c.c. von derselben Melaninlösung injicirt wurden. 3 Tage danach der Rest (20 c.c.). Im allgemeinen wurde also 0,036 Melanin eingeführt, ohne jegliche Giftwirkungen zu bemerken. Der Harn enthielt immer Melanogen. Ein Tag nach der letzter Einspritzung wurde das Kaninchen todt gefunden. Die Ursache des Todes blieb unbekannt. Die Section ergab vergrösserte grau-gefärbte puerperale Milchdrüsen. Die Blase enthielte eine geringe Menge hellgelben Harns, der noch melanogenhaltig war; an einer Stelle der Blasenwand ein hartes, nicht mit der Vergiftung zusammenhängendes Concrement. An dem Dünndarm wie auch an dem Blinddarm konnte man keine Entzündungserscheinungen wahrnehmen. Mit Ausnahme der Niere, wo kleine Blutungen zu sehen waren, konnte man in sämmtlichen Organen weder macroscopisch noch microscopisch abnorme Veränderungen finden. Pigmentablagerungen waren auch in diesem Falle nicht zu sehen.

Versuch 6.

Einem *Kaninchen* wird 15 c.c. *Humusmelanin* subcutan eingespritzt. Der Name « Humusmelanin » ist durch Prof. KOBERT eingeführt worden und bezeichnet das aus Casseler-Braun durch Digeriren mit NH_3 und nachherigem Auswaschen in saurer

Lösung hergestellte, mit Stickstoff angereicherte Humussäurepräparat. Das Humusmelanin ist in Na_2CO_3 löslich. Ich benutzte eine mit Humusmelanin gesättigte Lösung von Soda.

Wie gesagt wurden 15 c.c. dieser Lösung nach Durchströmen mit CO_2 einem Kaninchen eingespritzt. Eine gleiche Portion wird zu analytischen Zwecken mit 5 c.c. HCl verdün. + 5 c.c. H_2SO_4 verd. versetzt. Es entstand ein dunkelbrauner Niederschlag, der beim Erwärmen voluminöser wurde. Nach Abwaschen und Abtrocknen betrug sein Gewicht 0,1539 gr. Das Pulver wurde verascht und der Rest in Salzsäure gelöst. Fe war nicht vorhanden, auch die Probe auf S fiel negativ aus. Der nach der Einspritzung entleerte Harn (nach 10—12 St.) war trübe und von dunkelbrauner Farbe.

Durch Eisenchloridzusatz liess sich ein voluminöser schwarzer Niederschlag gewinnen.

2 Tage später wird demselben Kaninchen wieder 15 c.c. der Lösung (also 0,1539 Humusmelanin) subcutan eingespritzt. Giftwirkungen kamen nicht zum Vorschein. Die angestellte Analyse des entleerten dunkelbraunen Harnes ergab folgende Resultate :

1) *Fe_2Cl_6* giebt einen grauschwarzen Niederschlag, der sich rasch in Na_2CO_3 mit dunkelbrauner Farbe löste. Aether entzieht nicht die Farbe, auch nicht beim Ansäuern.

2) *Chlorwasser*, geringe Entfärbung des Harnes.

3) *Bromwasser*, geringer Niederschlag, der am 2 Tage dunkler wurde.

4) *J + JK*, keine deutliche Reaction.

5) *Chromsäure*, momentane Dunkelfärbung des Harnes, am 2 Tage liess sich ein brauner Niederschlag wahrnehmen.

6) *HCl verd.*, in der Kälte trat eine geringe Dunkelfärbung ein; nach Erhitzen entstand eine klare rothe Lösung, aus der sich am 3 Tage ein rother Niederschlag ausschied. Aether entzog den Farbstoff und färbte sich hellroth.

7) H_2SO_4 *verd.*, unbedeutende Färbung; beim Erwärmen unverändert.

8) HNO_3 *verd.*, beim Erwärmen entstand eine rothe Lösung, und am 3 Tage beim Stehen ein schwarzer Niederschlag.

9) HCl conc.
10) H_2SO_4 conc.
11) HNO_3 conc.
} zuerst trat augenblicklich eine Entfärbung, die aber bald einer schwarzrothen Färbung Platz machte. Am 2. Tage entstand nach Erwärmen ein flokiger dunkelbrauner Niederschlag.

12) Phosphormolybdänsäure + H_2SO_4
13) Phosphorwolframsäure + H_2SO_4
} am 2tem Tage ein weisser Niederschlag.

14) THORMÄHLEN'*sche Reaction*, fiel erst nach der 2 Einspritzung positiv aus.

15) *Indican*, nicht vorhanden.

16) *Eiweiss*, ESBACH : negativ; SPIEGLER : positiv; HELLER : positiv.

17) Zucker, nicht vorhanden.

18) Zn + HCl, entfärbt sehr rasch den Harn.

19) H_2O_2, Entfärbung.

Die durch Bromwasser und Chromsäure gewonnenen Niederschläge gaben dem Isobutyl-Alcohol eine gelbröthliche Farbe.

Die Niederschläge, die durch Fällung mit HCl, H_2SO_4, HNO_3 (No 8, 9, 10 u. 11) gewonnen waren, lösten sich im Aether nicht, wohl aber in Isobutyl-Alcohol mit schöner violettrother Farbe; die Lösungen zeigten eine Verdunkelung im Spectrum, nur das Roth ging unbehindert durch.

Die abgegossenen Filtrate (No 8, 9, 10 u. 11) zeigten im Spectrum eine Verdunkelung im Blauem; nur das Roth und Grün ging unbehindert durch.

Die Filtrate mischten sich mit Isobutyl-Alcohol, wobei sie ihm eine violette Färbung gaben.

Die Lösung des Farbstoffes in Isobutyl-Alcohol verhielt sich spectroscopisch gleich den gelösen Niederschlägen, d. h. nur das Roth ging unbehindert durch. Beim Filtrate von HNO_3 (No 11) ging auch das Grün durch.

Eine gewisse Menge des Harnes (ungefähr 250 c.c.) wird mit Eisenchloridlösung versetzt, der ausgefallene dunkelbraune Niederschlag filtrirt, abgewaschen und in Na_2CO_3 gelöst. Die auf diese Weise gewonnene schwarze Melaninlösung wird mit H_2SO_4 (ein Theil) bzw. HCl (ein zweiter Theil) versetzt. In der Kälte entstand binnen 16—18 Stunden kein Niederschlag. Erst nach Erwärmen und langdauerndem Kochen liess sich ein sehr geringer Niederschlag wahrnehmen. Nach weiterem Zusatz von Säuren verschwand der Niederschlag gänzlich und die Lösungen hatten jetzt auch ihre ursprüngliche dunkle Farbe verloren, es war eine allmähliche Entfärbung eingetreten. Bei wirklichen Melaninharnen ist ein derartiges Verhalten mir nie vorgekommen. Dasselbe Verhalten des Eisenchloridniederschlages konnte ich immer auch bei den Harnen bemerken, die von mit Rüben gefütterten Meerschweinchen und Kaninchen stammten und die das Vorhandensein von Melanogen vortäuschten.

Ganz andere Resultate lieferte aber die Fällung desselben Harnes mittelst des von Mörner empfohlenen Reactivs, des Barytwassers. Es erfolgte ein grauweisser voluminöser Niederschlag. Dieser wurde abfiltrirt, ausgewaschen, dann mit Na_2CO_3 versetzt und erwärmt. Der Farbstoff löste sich allmählich und gab eine dunkelbraune fast schwarze Lösung, die beim Erwärmen mit H_2SO_4 einen voluminösen Melaninniederschlag lieferte. Der letztere zeigte alle characteristischen Eigenschaften der Melanine. Noch 2 Tage nach der Einspritzung zeigte der Harn dieselben Melanogenreactionen. 4 Tage nach der ersten Injection fällt das Kaninchen auf die Seite und ist moribund. Es wird daher geschlachtet. Im Magen zahlreiche hämorrhagische schwarze Stellen auf der Schleimhaut, sowie einzelne linsengrosse Ulcera. Alle Organe sonst normal.

Die Blase enthält etwas Urin, der keine Melanogenreactionen mehr zeigte. Der Kniegelenkknorpel schien macroscopisch etwas verändert zu sein in seiner Farbe. Die microscopische Untersuchung zeigte jedoch, dass die Färbung durch Blutfarbstoff verursacht war. In der Leber, der Niere, den Drüsen und dem Processus vermicularis liessen sich keine Abnormitäten nachweisen. An der Injectionsstelle unter der Haut fand sich eine Menge schwarzen Farbstoffes noch unresorbirt. Es wird in einem Probirglas mit Alcohol gewaschen und dann in Na_2CO_3 zu lösen versucht. Der Farbstoff löste sich darin aber nicht. Die Na_2CO_3-Lösung blieb trotz Erwärmen mit der schwarzen Masse unverändert farblos. Es scheint, als ob der Farbstoff unter der Haut seine ursprüngliche Löslichkeit verliert.

Versuch 7.

Kaninchen, welches subcutan 30 c.c. (in 2 Portionen zu je 15 c.c.) gesättigte Lösung von *humussaurem Natron* bekommen hat, entleert eine geringe Menge von trübem hellgelbem Harn, der alle Melanogenreactionen gab. Die durch verschiedene Oxydationsmittel gewonnenen Niederschläge waren aber nicht so intensiv gefärbt, wie beim Kaninchen, welchem Humusmelanin eingespritzt wurde (Versuch 6). Eiweiss war bei diesem Versuche

nicht vorhanden, dagegen Spuren von Indican. THORMÄHLEN'sche Reaction fiel positiv aus. Die durch HCl, HNO_3 und H_2SO_4 gewonnenen Niederschläge und Filtrate zeigten ganz dasselbe Verhalten gegenüber Aether und Isobutyl-Alcohol, wie im vorigen Versuche. Auch die spectroscopischen Eigenschaften stimmten völlig mit jenen überein. Noch 5 Tage nach der letzten Einspritzung konnte ich mittelst Barytwasser, nachfolgendem Auflösen in Na_2CO_3 und Fällung mit H_2SO_4 einen melanotischen Farbstoff aus dem Harne gewinnen, der alle Eigenschaften der Melanine besass. 2 Wochen später, als durch wiederholt vorgenommene Proben im Harne schon keine Spuren von Melanogen nachzuweisen waren, wird dasselbe Kaninchen zu weiteren Versuchen genommen.

Versuch 8.

Es wird ihm *ins Blut* 50 c.c. *Humusmelaninlösung* (entsprechend 0,527 Humusmelanin) eingespritzt. Die Einspritzung dauerte 1/2 Stunde. 20 Minuten nach dem Losbinden wird das Kaninchen sehr schwach; bald darauf liessen sich geringe Krämpfe constatieren. Um sich zu überzeugen, ob etwa in der Leber oder in der Niere das eingespritzte Melanin noch zu finden ist, wird das Kaninchen nach vorheriger Entblutung getödtet.

Das Blut scheint seine Gerinnungsfähigkeit verloren zu haben; seine Farbe war nicht dunkler, als die des normalen Blutes.

Das Serum giebt weder Melanogen noch Melaninreactionen. Der aus der Blase entnommene Harn war melanogenhaltig. Alle Reactionen mit Oxydationsmitteln wie auch Reductionsmitteln fielen positiv aus. Schon der während der Einspritzung unwillkürlich entleerte Harn zeigte Melanogenreactionen.

Bei der Section wurden keine abnormen Erscheinungen in irgend welchen Organen gefunden. Auch bei den microscopischen Untersuchungen konnte man nirgends Pigmentablagerungen auffinden. 36 gr. der Lebersubstanz von dem Kaninchen wird auf Glycogen und Melanin untersucht.

Nach Kochen und Abscheidung des gekochten Leberbreies durch Filtration fällt aus dem Filtrate nach Zusatz von HCl ein voluminöser dunkelbrauner Farbstoff aus. Nach Abfiltriren wird der Rest mit Kaliumquecksilberjodid versetzt, die Eiweisskörper entfernt und das Filtrat mit Alcohol ausgefällt. Die Leber lieferte 0,1020 Glycogen. Die FEHLING'sche Reaction wie auch die Gährungsprobe fielen mit dem in Zucker umgewandelten Glycogen positiv aus. Die dunkelbraune Substanz, welche sich auf Zusatz von HCl aus dem Dekokt abgeschieden hatte, wird tüchtig ausgewaschen und dann mittelst Pepsin und HCl der künstlichen Verdauung im Brütekasten unterworfen.

Es entstand eine braune Suspension, die nach Zusatz von H_2SO_4 einen braunen Farbstoff ausschied, der alle den Melaninen eigenthümlichen Eigenschaften besass. *Es scheint also die Leber der Ort der Aufstapelung und vielleicht auch der Umwandlung des Melanins in Melanogen zu sein.*

Gleichzeitig wurde auch von einem normalen Kaninchen die Leber zur Bestimmung von Glycogen und eventuellen Humussubstanzen verarbeitet. Mittelst Salzsäure entstand auch in diesem Falle ein dunkelbrauner Niederschlag, der sich aber zu den Melaninreactiven anders verhielt, als die Humussubstanzen. Der Farbstoff lösste sich zwar in Na_2CO_3, aber sehr schwer, und gab eine dunkelbraune Lösung, die sich rasch entfärbte und bei Einwirkung von Schwefelsäure einen grauweisslichen Niederschlag gab. Auch bei Zusatz von Salzsäure entfärbte sich die braune Lösung.

Die Substanz schien Hämatin zu sein oder wenigstens zu enthalten. Und wirklich nach Einwirkung von NaOH, KCN und gelbem Schwefelammon bildete sich Haemochromogen mit seinen 2 characteristischen Absorpionsstreifen im Grünen. Dieselbe Reaction mit dem Farbstoff des Versuchskaninchens, dem das Humusmelanin eingespritzt worden war, angestellt, lieferte kein Haemochromogen. Die Glycogenmenge zeigte bei beiden Kaninchen nur unbedeutende Differenzen.

Versuch 9.

Einem *Hunde* wird 12 gr. *Humussäure* in Form von Casseler-Braun per os eingeführt.

Der enleerte Harn war opalesirend und von grüngelblicher Farbe, wie er gewöhnlich ja beim Hunde vorzukommen pflegt. Er enthielt kein Eiweiss. Wiederholt vorgenommene Proben zeigten keine Spur von Melanogen. Die THORMÄHLEN'sche Reaction fiel dagegen immer positiv aus. Der Koth des Hundes war intensiv schwarz gefärbt. Eine kleine Quantität desselben wird in ein Reagenzglas gebracht, erst mit Wasser, dann mit Alcohol gewaschen und der Filterrückstand in Na_2CO_3 gelöst. Die fast schwarze Lösung gab bei Erwärmen mit Säuren einen flockigen dunkelbraunen Melaninniederschlag. Die Humussäure blieb also bei dem Hunde unresorbirt. Vermutlich besitzen die reducirenden Mikroben des kurzen Hundedarmes nicht genug Reductionskraft, um diese Säure zu entfärben, und die Darmsekrete nicht die Fähigkeit, die Säure zu lösen.

Bekanntlich giebt es jetzt im Handel ein süsses schwarzes Gemisch, welches als *Torfmelasse* bezeichnet wird und das man zeitweise in sehr grossen Mengen zur Pferdefütterung mit verwendet hat. Der uns hier interessierende Bestandtheil dieses Gemisches ist *Humussäure.*

Prof. KOBERT hat sich grosse Mühe gegeben, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner an die freiwillige Aufnahme dieses Gemisches zu gewöhnen; es ist ihm aber nicht gelungen. Harn eines damit längere Zeit gefütterten Pferdes stand uns leider nicht zur Verfügung. Jedenfalls würde, falls überhaupt eine Resorption stattfindet, sich dieser Harn gerade so verhalten, wie der der Kaninchen, welchen humussaures Natron unter die Haut gespritzt worden ist.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich nochmals *der mit Futterrüben gefütterten Kaninchen und Meerschweinchen* Erwähnung thun. Der Harn dieser Tiere war in gewisser Hinsicht dem der mit Subkutaninjectionen von humussaurem Natron behandelten ähnlich, d. h. er dunkelte an der Luft bedeutend nach, und lieferte ebenfalls mit Eisenchlorid einen schwarzen, in Natriumkarbonat löslichen Niederschlag, aber aus demselben liess sich durch Säuren kein Melanin oder ein diesem ähnlicher Körper ausfällen. Mit Barytwasser erhielt ich aus derartigem Harne einen grauweissen Niederschlag. Dieser Niederschlag unterschied sich von den echten Melaninniederschlägen dadurch, dass er sich sehr schwer in Na_2CO_3 löste, und dass die dabei gewonnene dunkelrothe Lösung nach Zusatz von Säuren (HCl, H_2SO_4, HNO_3, CH_3COOH) sich gänzlich und zwar momentan entfärbte und eine gelbliche Farbe annahm. Auch Zusatz von Wasser wirkte auf die Lösung entfärbend. Wie ich schon oben sagte und wie aus diesen Reactionen hervorgeht, handelt es sich hier nicht um Melaninsubstanzen. Manche Autoren behaupten, dass auch *im normalen Harne Humussubstanzen* vorkommen können. Dazu rechnet auch HAMMARSTEN (84) das *Urophäin* von HELLER (85), die *Uromelanine* von PLOSZ (86), von

THUDICHUM (87) und von SCHUNK (88). In auffallender Menge kommen diese Substanzen aber offenbar nur selten vor.

Bei Vergleichuntersuchungen, die ich zwischen Melaninharnen und normalen Menschenharnen und Kaninchenharnen bei Salatfütterung angestellt habe, konnte ich nie ähnliche Reactionen bemerken. Die Eisenchloridniederschläge waren vielmehr immer uncharakteristisch und blieben immer unlöslich in Na_2CO_3. Man muss annehmen, dass solche Huminsubstanzen (im Sinne der genannten Autoren) die den Melaninen den Reactionen nach nahe stehen, nur bei ganz gewissen krankhaften Zuständen im Harne vorkommen. Jedenfalls werden alle dergleichen Harne bei genauer Untersuchung von echten Melanogenharnen leicht zu unterscheiden sein. Als das sicherste Mittel kann die Fällung mit Barytwasser mit nachfolgendem Auflösen in Na_2CO_3 und Ausfällen dieser Lösung mit H_2SO_4 dienen.

Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, wird das eingespritzte Melanin ähnlich dem Pigmente bei melanotischen Individuen irgendwo im Körper zu farblosem Melanogen reducirt. Wie früher gesagt wurde, vermuthet Prof. KOBERT, dass die Reduction in der Leber stattfindet.

Um darüber Klarheit zu gewinnen, habe ich Versuche mit *Leberbrei* und Melaninlösungen angestellt. Ich wollte mich davon überzeugen, ob etwa noch nach dem Schlachten frische blutfreie Leberzellen von *Kaninchen* unter einer Oelschicht gelöstes Melanin entfärben können. Der blutfreie mit NaCl gewaschene Leberzellenbrei wird versetzt und bei Blutwärme digeriert mit kleinen Portionen von :

1) Dunkelbraunem *Melaninharn* von Patient I.
2) Schwarzem *Melaninharn* van Patient II.
3) *Melaninlösung*, die aus dem Harne des Patient I wiedergewonnen war.
4) *Melaninlösung*, die aus dem Harne des Patient II wiedergewonnen war.
5) *Melaninlösung*, die aus dem Harne eines Sepiakaninchens dargestellt war.
6) *Hippomelaninlösung*.
7) *Hippomelaninlösung*, aus dem Harne eines Kaninchens.
8) *Sepiamelaninlösung*.
9) *Humusmelaninlösung*.

In der That konnte *eine Entfärbung, wenn auch keine totale*, in den Gemischen mit den Melaninharnen constatirt werden (N° 1 und 2); auch in der Melaninlösung, die aus Menschenharn gewonnen war (N° 3 und 4), konnte man eine geringe Entfärbung bemerken. Die übrigen Melaninlösungen blieben unbeeinflusst.

Ganz *dieselben Resultate* bekam ich in einem zweiten Versuche mit *Leberbrei* (ohne NaCl), der einem an Agglutinationsgifte soeben gestorbenem *Kaninchen* entnommen worden war.

Analoge Versuche wurden dann mit *Leberbrei*, dem zum Auschluss von Bacterienentwicklung *Fluornatrium* zugefügt war (50 gr. Leberbrei + 50 c.c. 1 % NaFl), angestellt. Ausser einer Entfärbung der Melaninharne konnte man hierbei auch eine solche in den aus Melaninharnen der Patienten gewonnenen Melaninlösungen und in der aus dem Harne des Sepiakaninchens bemerken. Eine geringe Entfärbung war auch in der Portion mit Humusmelaninlösung wahrzunehmen. Alle anderen Lösungen blieben ohne Einfluss. Es muss betont werden, dass in diesem Versuche die Probiergläser sammt dem Kontrollgläsern nur 2 Tage im Wasserbade (35°) unter einer Paraffinschicht

standen. *An der Entfärbung haben also Fäulnissbakterien kaum irgend welchen Antheil; dieselbe muss durch Zellenthätigkeit oder Enzymthätigkeit der Leberzellen erklärt werden.*

Da der *Nebenniere*, wie bekannt, eine grosse Rolle bei der Pigmentbildung zugeschrieben wird, schien es mir nicht ohne Interesse zu sein, die Wirkung der Nebennierenzellen auf Melaninlösung zu erforschen. Die Nebenniere eines Kaninchens wurde mit 1 % Fluornatrium zerrieben und zu oben genannten Melaninlösungen zugesetzt. Zwar konnte man auch hier eine geringe Entfärbung bei den Melaninharnen und bei den aus ihnen wiedergewonnenen Melaninlösungen wahrnehmen, doch war die Entfärbung nicht so auffallend, wie es bei dem Leberbrei der Fall war. Auch schien es sich mehr um eine mechanische Niederreissung des Farbstoffes zu handeln. Ich muss also behaupten, *dass die Leberzellen des Kaninchens in weit höherem Grade wirkten als unter sonst gleichen Umstanden die Nebennierenzellen derselben Tierart.* Ganz dieselben Resultate wurden auch mit Leberbrei und Nebennierenbrei eines *Meerschweinchens* erzielt. Wegen Mangel an Material konnten weitere Untersuchungen auf diesem interessanten Gebiete zunächtst nicht vorgenommen werden.

Um sich zu überzeugen, ob nicht etwa auch *Harn* auf das Melanin entfärbend wirken kann, wurden verschiedene Melanine mit normalem Harn gemischt und gleichzeitig dieselben Melanine mit gleichem Volumen Wasser gemischt.

Die dabei erzielten Resultate sind folgende :

MELANIN + HARN	MELANIN + WASSER
1) *Melanin*, welches aus dem Harne der Pat. II gewonnen war, in NH_3 gelöst *entfärbte sich gänzlich.*	1) Dieselbe Melaninlösung mit gleichem Volumen Wasser zeigt auch eine *Entfärbung.*
2) *Hippomelanin* in Pulver löst sich im Harne (nicht gänzlich) mit *hellgelber Farbe.*	2) Im Wasser bleibt das *Hippomelanin* ungelöst und *unverändert.*
3) *Hippomelanin* in conc. H_2SO_4 gelöst *entfärbt* sich nach Zusatz von Harn.	3) es fällt ein schwarzer Niederschlag, das Filtrat wird etwas heller.
4) *Hippomelanin* in Na_2CO_3 gelöst, giebt mit Harn einen dunkelbraunen Niederschlag; das Filtrat ist *gänzlich entfärbt.*	4) Die *Hippomelaninlösung* giebt auch mit Wasser einen Niederschlag, doch bleibt das Filtrat *dunkel* gefärbt.
5) *Sepiamelanin* in Na_2CO_3, ein voluminöser Niederschlag, das Filtrat *hellgelb.*	5) Geringer Niederschlag, die Flüssigkeit über ihm blieb *schwarz.*
6) *Melanin*, aus dem Harne des Sepiakaninchens wiedergewonnen wird durch Zusatz von Harn entfärbt.	6) Sehr geringe Entfärbung.
7) *Humusmelanin*, in Na_2CO_3, Entfärbung.	7) Eine geringe Entfärbung.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, *scheint auch der Harn auf Melanine eine entfärbende Eigenschaft zu besitzen;* dies muss aber noch viel eingehender studirt werden.

An diese meine auf Warmblüter und deren Organe bezüglichen Versuche möchte ich kurz einige *Injectionsversuche*, die ich bei *Fröschen* angestellt habe, anreihen.

Versuch 1.

Ein *Frosch* bekamm subcutan im Laufe von 3 Tagen 5 c.c. *Tumorenmelanin* (= 0,0015 Melaninpulver). Giftwirkungen waren nicht wahrzunehmen. Trotzdem wird er am 3 Tage todt unter der Glocke gefunden. Der Harn gab immer negative Resultate auf Melanogen. Spontane Verfärbungen der Organe waren weder macroscopisch noch microscopisch zu bemerken mit Ausnahme der Leber, deren Pigmentirung ja aber nicht in Betracht kommen darf, da sie auch ohne Melanineinspritzung oft schwarz ist.

Versuch 2.

Einem Frosche wird subcutan in 3 Séancen 6 c.c. Humusmelaninlösung (= 0,0375 reines Humusmelanin) eingespritzt. Durch wiederholte Proben konnte ich mich überzeugen, dass auch der von diesem Frosche entleerte Harn niemals Melanogenreactionen gab.

Versuch 3.

Den 25. I. spritzte ich einem Frosche 1,5 c.c. *Humusmelanin* unter die Haut.

»	28. I.	»	»	»	»	1,5 c.c.	»	»	»	»
»	29. I.	»	»	»	»	2 c.c.	»	»	»	»
»	30. I.	»	»	»	»	2 c.c.	»	»	»	»
»	31. I.	»	»	»	»	3 c.c.	»	»	»	»

Trotz einer so verhältnissmässig grossen Menge eingeführten Melanins traten keine Giftwirkungen ein. Der Harn der letzten 2 Tage gab mit Eisenchloridlösung eine geringe Trübung, die sich bei Na_2CO_3-Zusatz nicht löste. Mit HCl gab der Harn einen dunkelgelben Niederschlag, der sich gänzlich in Na_2CO_3 löste, aber durch Säürezusatz nicht wiedergewonnen werden konnte.

Der Frosch wird getödtet : unter der Haut ist nur wenig unresorbirtes Humusmelanin nachzuweisen. Verfärbungen der inneren Organe waren nicht zu constatieren. Auffallend schien mir aber der im Enddarme haftende 1 1/2 centim. lange schwarze Kothpfropfen, der das ganze Darmlumen verstopfte. Der Kothballen wird nach Entfernung des Fettes in Na_2CO_3 gelöst mit tiefbrauner, fast schwarzer Farbe. Bei Zusatz von H_2SO_4 oder CH_3COOH konnte ein voluminöser dunkelbrauner Farbstoff gewonnen werden, der alle chemischen und physikalischen Eigenschaften der Melanine zeigte. Es unterlag keinem Zweifel, dass wir es hier mit *Ausscheidung des eingespritzten Melanins durch die Mund-, Magen- oder Darmschleimhaut zu thun haben.* Ich möchte hier bemerken, dass ich schon in meinen früheren Versuchen, die ich bei Fröschen angestellt habe, eine Dunkelfärbung des Kothes bemerkt hatte; sie wurde aber anfangs von meiner Seite nicht weiter beachtet.

Ganz analoges Verhalten einer eingespritzten Substanz beim Frosch hat schon

früher SAMOJLOFF (89) beschrieben; er konnte nämlich subcutan eingespritztes glyzyrrhizinsaures *Silber* im Darme reichlich nachweisen.

Aus demselben Versuchsfrosche (N° 3) wurden die Leber und die Muskeln zur *Glycogenbestimmung* verarbeitet und reich an diesem Stoff gefunden. Das aus den Muskeln gewonnene Glycogen betrug 0,0625 gr. auf 7,69 Muskelgewicht, das Leberglycogen, 0,025 gr. auf 0,97 Lebergewicht.

Versuch 4.

Ein Frosch bekam in Intervallen von 24 Stunden 4 Mal je 2 c.c. *Humusmelaninlösung* (zusammen 0,05 Humusmelanin in Substanz) subc. Der Harn war frei von Melanogen. Im Enddarme waren ziemlich grosse Mengen von fast unverändertem Humusmelanin. Irgend welche Giftwirkungen waren beim Leben des Froches nicht wahrzunehmen. In inneren Organen sonst keine Veränderungen. Glycogengehalt der Leber normal.

Versuch 5.

Ein Frosch bekam den 1. II. 2 c.c. *Hippomelaninlösung.*

» » » » 2. II. 2 c.c. »

Gestorben am 3 Tage wegen Oedem. Krämpfe oder Zuckungen waren beim Leben nicht vorhanden. Unter der Haut eine grosse Menge von unresorbirtem Melanin. Harn wurde fast garnicht entleert.

Im Darmcanale schwarzblutige Flüssigkeit, die ein Gemisch von Hämatin und gelöstem Hippomelanin bildete.

Versuch 6.

Einem Frosche wurde 1 c.c. *Sepiamelanin* (= 0,02 Substanz) eingespritzt. Bald nach der Injection traten heftige Krämpfe auf, die ziemlich lange dauerten und erst nach 5—6 Stunden nachliessen. Am nächsten Tage wurde wieder 1 1/2 c.c. Sepiamelaninlösung eingeführt, worauf gleich tetanische Erscheinungen zum Vorschein kamen. Noch am denselben Tage starb der Frosch unter Krämpfen. — Sektion : Unter der Haut viel unresobiertes Pigment. Im Darme eine sehr geringe Menge schwarzer Sepiamelaninlösung. Wegen der Krämpfe war der entleerte Harn mit aus der Injectionsstelle ausgepresstem Melanin verunreinigt und daher unverwertbar.

Versuch 7.

Den 7. II. bekam ein Frosch subcutan 1 c.c. Sepiamelaninlösung.

» 8. II. » » » » 1 1/2 c.c. »

Es traten Krämpfe ein, die dann an Intensität zunahmen, den nächsten Morgen waren sie noch vorhanden. Der Frosch ist sehr oedematös. Am 10. II. wurde wieder demselbem Frosche 1 c.c. Sepiamelaninlösung subcutan eingespritzt. Krämpfe kamen nicht zum Vorschein. Der Frosch entleert eine verhältnissmässig grosse Menge Harn, der weder Melanin noch Melanogen enthält. Am 11/II wird er getödtet. Unter der Haut blieb eine geringe Menge unresorbirten Melanins. In sämmtlichen Organen weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend welche Veränderungen. Im Darme, in seinen hinteren Theilen, besonders in parte anali, eine schwarzgrünliche Kothmasse, aus welcher sich Sepiamelanin gewinnen liess. Die Leber wurde zur Glycogenbestimmung verwendet, aber keins darin gefunden.

Ich fasse zum Schluss die Ergebnisse dieses dritten Abschnittes meiner Arbeit zusammen :

1. Der Organismus reduciert die subkutan eingespritzten schwarzen Lösungen von Tumormelanin, Harnmelanin und Hippomelanin und macht dadurch diese Substanzen unsichtbar, so dass das Mikroskop dieselben nirgends im Organismus kalt- und warmblütiger Tiere (Kaninchen, Frösche) nachweisen kann.

2. Einer der Orte dieser Reduction und wohl der hauptsächlichste ist die Leber. Dieser kommt für Harnmelanin noch post mortem und bei Ausschluss der Fäulniss solche Reductionswirkung zu. Aber selbst der Harn ist nicht ganz ohne solche Reductionskraft.

3. Die in der käuflichen Sepia enthaltene schwarze Sepiasäure und die im Humus und im Torf enthaltene schwarze Humussäure verhalten sich als Lösungen der Natriumsalze eingespritzt den Melaninen physiologisch-chemisch analog, d. h. sie werden ebenfalls nach subkutaner oder intravenöser Einspritzung entfärbt und von Kaninchen im Harn ausgeschieden.

4. Bei innerer Darreichung am Hund scheinen unsere Stoffe schwer oder gar nicht resorbiert zu werden. Bei Pferden wird die Darreichung der Humussäure ja im Grossen in Form der Torfmelassefütterung geübt, dürfte aber auch bei diesen Tieren wohl kaum eine merkliche Resorption der Humussäure zur Folge haben.

5. Beim Frosch werden die genannten Stoffe nach der Subkutaneinspritzung auf noch unerforschte Weise unreduciert in den Intestinaltraktus geschafft und erscheinen als schwarze Massen im Kot, während der Harn meist nichts davon enthält.

6. Pharmakologisch verursacht das sepiasaure Natrium bei Fröschen Krämpfe. Die übrigen Substanzen machen nach Einspritzung unter die Haut bei Kalt- und Warmblütern keine Krämpfe und sind in mässigen Dosen ungiftig, können aber bei grossen Dosen stötend wirken und sogar unter Schwächeerscheinungen tödten. Wie weit daran die reichlichen Mengen von Natriumkarbonat bzw. Sesquikarbonat beteiligt sind, welche zur Lösung der Farbstoffe erforderlich sind, bleibt unentschieden.

7. Glykogenschwund in der Leber ist keineswegs eine regelmässige Folge der Einspritzung der *Melanine*.

IV.

Zu den Melaninarten, welche noch am allerwenigsten bekannt sind, gehört das *Malariamelanin*. Erst nach Abschluss dieser meiner Arbeit

erschien darüber eine mit zahlreichen Abbildungen versehene Arbeit von James Ewing in New York. Da dieselbe den meisten deutschen Lesern nicht zugängig sein dürfte, hoffe ich, dass einige Abbildungen, welche ich selbst zu liefern im Stande bin, gern entgegengenommen werden. Sie beziehen sich auf einen Fall, welcher im Hamburger Hafenkrankenhause zur Sektion kam und zu welchem Herr Physikus Nocht das Sektionsprotokoll nebst einigen Organstücken Herrn Professor Kobert gütigst zur Verfügung stellte. Leider reichten die Organstücke zu chemischen Untersuchungen nicht hin. Ich kann daher nur mikroskopische hier bringen.

Ich lasse zunächst das Sektionsprotokoll folgen.

« *26 October 1900.* — Obduction, 11 U. Vormittags. Obducent : Dr Nocht. — Ernst Grohmann, Passagier vom S. S. « Belgravia », H. A. P. A. G.

» Mittelgrosser kräft. männl. Körper, Fettpolster leidlich erhalten, Totenstarre gelöst; spärl., bes. links blasse Totenflecke an den abhängigen Teilen des Rumpfes. Keine Oedeme. Nasenspitze graublau verfärbt (beg. Gangraen), an der r. Seite eine ca. 1 centim. lange Wunde mit glatten Rändern, in der linken Leistenbeuge eine bis auf die Gefässe reichende Schnittwunde (postmortal).

» Sclerae von leicht gelblicher Verfärbung, Herz von der Grösse der Faust der Leiche, Pericardialblätter glatt, beginnende Fäulniss der Muskulatur, diese braungelb, schlaff, keine Arteriosklerose. Pleurahöhlen frei, kein Erguss, Pleurablätter glatt. Lungen auf der Schnittfläche auffallend schmutzigbraun verfärbt, nirgends pneum. Herde, reichlich ödematöse Schnittflächen, hintern Partien etwas blutreicher, Trachea und grössern Bronchien mit spärl. hämorrhag. Schleim, Bronchialdrüsen nicht vergrössert.

» Bauchhöhle : auffallend schmutzig graue Verfärbung des zieml. fettreichen grossen Netzes. Milz enorm vergrössert, weich, zerfliesslich, 910 gr. etwa. Auf Druck knisternd, Emphysem (Fäulnisserscheinung), Pulpa breiig zerfliessend, schwarzbraun, ohne erkennbare Structur. Darmserosa überall glatt und spiegelnd, Darm mittelvoll, z. Zt. etwas durch Meteorismus gebläht, Mesenterialdrüsen nicht vergrössert, Situs normal. Kein abnormer Inhalt in der Bauchhöhle. B. Niere von entsprechender Grösse, Fettkapsel erhalten, Fett ebenfalls von schmutzig grauer Farbe, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, Rinde nicht verbreitert oder überquellend, Zeichnung deutlich; wiegt 140 gr. Farbe blassgelb-braun, anämisch.

» In der Harnblase ca. 150 c.c. leicht getrübten goldgelben Harnes,

Prostata, Samenbläschen v. B. Im Rectum reichlich goldgelber Milchkot. Schleimhaut überall glatt, speciell ohne Ulcerationen.

» Leber von etwas derber Consistenz, glatter Oberfläche, Farbe : grauviolett mit einem Stich ins bräunliche; Consistenz vermehrt, Acini durch die Kapsel deutlich durchscheinend. Auf der Schnittfläche die Zeichnung verwischt, fast grauschwarz; von der Schnittfläche fliest ebenfalls spärliches wässeriges Blut ab. Leberhilus frei. Im Magen etwas mit Fetttropfen untermischte Flüssigkeit. Magenschleimhaut leicht warzig verdickt, schiefriggrau, desgl. der Anfangsteil des Duodenums. Stellenweise ist die Schleimhaut direct schwarz. Gallenwege frei. In der Gegend des Cœcum sind die PEYER'schen Plaques schiefrig verfärbt, vereinzelte hirsekorngrosse blasse Follikel deutlich hervortretend, nirgends Ulcerationen. Genitalien normal.

» Leistendrüsen, Schenkelgefässe frei.

» Schädelgefässe blutreich v. B. Im Sinus longitud. ein blasses Gerinnsel. Geringes Oedem der weichen Häute; letztere erscheinen bei der bestehenden Blutarmut auffallend injicirt, auch die kleinen Gefässe deutlich hervortretend, Farbe der Gyri vielleicht eine Spur grauer als gewöhnlich. Gefässe zart. Dura der Basis überall intact. Nerven an den Austrittsstellen und Sinus ohne Veränderungen.

» Auf der Schnittfläche Hirnsubstanz zieml. trocken, besetzt mit spärl. blassen Blutpunkten.

» Zeichnung der gr. Ganglien und des Kleinhirns ohne Besonderheiten.

» Geringer Soorbelag des Rachens, Schleimhaut sonst blass; Tonsillen schiefrig, mit Krypten versehen; Thyreoidea nicht vergrössert, blass, derb.

» Das Mark des Oberschenkels in gleicher Weise verfärbt wie das Fettpolster.

» An den übrigen Organen nichts abnormes.

» **Mikroskop.** : im Lungenblut massenhaft braunschwarzes Pigment, z. T. in grossen zusammengelagerten Schollen. Blut des r. Sinus transversus enthält Parasiten, welche z. T. in den weissen Bltkp. liegen, aber auch in roten.

» *Anatomische Diagnose :* MALARIA.

» Beginnende Fäulniss, dilatiertes schlaffes Herz. Geringes Lungenödem.

» Hochgradige Anämie aller Organe. Hochgradiger Milztumor. (Im Blut Malariaparasiten.) Geringe Induration der Leber.

» Schiefrige Pigmentierung der PEYER'schen Plaques u. geringe Schwellung einzelner Follikel.

» Geringes Oedem der weichen Hirnhäute, Hyperämie derselben. »

Bei der Seltenheit so schwerer Fälle in Deutschland war eine mikroskopische Prüfung und Veröffentlichung der Befunde sehr wünschenswert.

Ich bin Herrn Prof. Kobert für Ueberlassung der Präparate und der durch Vermittlung von Prof. Kretz in Wien angefertigten Zeichnungen sehr verbunden.

Die Beschreibung der Figuren der Doppeltafel ist kurz folgende.

Fig. 1. Vergr. 40 fach. *Leber*. Die längsgetroffene Centralvene zeigt in den Leberzellen ihrer Umgebung eine feine hellgelbliche Pigmentierung, welche gegen die Peripherie zu rasch abnimmt und etwa von der Mitte des Acinus nach aussen vollständig fehlt. Die Kapillarwände zwischen den Leberzellbalken sind vom Centrum gegen die Peripherie des Acinus zunehmend mit einer reichlichen dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentierung versehen. Dieselbe ist namentlich an den Kommunikationsstellen der Kapillaren intensiver und schwankt in der Grösse der rundlichen und eckigen Granula vom kleinsten sichtbaren Körnchen bis zu solchen von der Grösse eines halben roten Blutkörperchens. Das Bindegewebe der Capsula Glissoni um den schräg durchschnittenen Pfortaderast und die Leberarterie mit 2 Gallengängen ist frei von Pigment. — Benutzt wurde Zeiss Apochr. 16 mm., Komp. Okul. 4.

Fig. 2. Zwei *Leberkapillaren* aus dem Acinus, etwa an der Grenze zwischen centralem und mittlerem Drittel. Vergr. 400 fach linear. Die Pigmentierung ist bei offenem Abbé gezeichnet; die Zellgrenzen sind bei mittlerer Blende eingetragen. Im Centrum des Balkens verläuft eine schmale Strasse des gleichmässig feinkörnigen gelben Pigmentes. Die Leberzellen sind sonst frei von Pigment. Die Gefässendothelien sind Kupfersche Zellen, deren Kerne etwas vermehrt sind. Sie zeigen im Detail die Anhäufung des tiefschwarzen Pigmentes. Ob in den Erythrocyten Pigment enthalten sei, konnte weder an dieser noch an anderer Stelle des Leberschnittes mit Sicherheit entschieden werden. Einzelne der feinen Pigmentkörnchen, wie z. B. in der linken unteren Ecke des Schnittes, scheinen für das vereinzelte Vorkommen von Teilungsformen der Plasmodien in einem halb aufgelösten Blutkörperchen zu sprechen. — Zeiss Apochr. Immersion. Okul. 4.

Fig. 3. *Niere*, Grenze einer Columna Bertini, Vergr. 150 linear. Das Epithel der Harnkanälchen ist teilweise stärker verquollen, jedoch frei von Pigment; ebenso das Epithel der Bowman'schen Kapseln. Dagegen

ist in dem Kapillargefässnetz reichliche Anhäufung eines braunschwarzen teils gröber teils feiner granulierten Pigmentes, das sich namentlich in den Kapillaren des Glomerulus und zwar meist in feinkörniger Form findet. An einer kleinen Arterie im Schnitt ist das Endothel abgelöst und mit seinem Pigmente in das Gefässlumen verworfen. An den spärlichen Blutkörperchen im Schnitte liessen sich ähnlich wie in der Leber endoglobuläre Parasiten nicht mit Sicherheit nachweisen. — Zeiss B. Okul. 4, Tub. 16 centim.

Fig. 4. *Milz*. Vergr. 150 linear. In den Anhäufungen der adenoiden Substanz und im Pulpagewebe finden sich unregelmässig verteilt grössere Anhäufungen eines mehr grobkörnigen schwarzbraunen Pigmentes; daneben vorwiegend in der Pulpa und sehr spärlich in den Follikeln ein ganz feinkörniges, nur wenig und stellenweise agglomeriertes Pigment in ziemlich reichlicher Menge in den Parenchymzellen. Die roten Blutkörperchen (auch bei starker Vergrösserung nur schwer abgrenzbar) enthalten in vereinzelten Exemplaren feinkörnige centrale Pigmenthäufchen (Teilungsformen der Plasmodien). — Zeiss B. Okul. 4. Tub. 16 centim.

Fig. 5. *Kleinhirn*. Grenze des Markes gegen die Rinde im Cerebellum. Vergr. 500 linear. Das Parenchym frei von Pigment. Die Kapillarendothelien stellenweise mit körnig braunem schwarzem Pigment beladen, zumeist frei von Pigment. Das Blut in den Kapillaren enthält im Gegensatz zu den andern Organen grosse Mengen von etwas gequollenen und blassen Erythrocyten, die in der Mitte eine kleine Menge eines sehr feinkörnigen Pigmentes enthalten. Nach der Anordnung des Pigmentes kann es sich nur um Teilungsformen (Rosetten) von endoglobulären Parasiten handeln; eine Färbung des Plasmodiumkörpers gelang nicht (Alkoholhärtung).

Fig. 6. *Grosshirn*, eine beliebig herausgegriffene Stelle. Vergr. 240 linear. Ganz analoge Verhältnisse wie bei Fig. 5, nur ist infolge der schwächeren Vergrösserung eine grössere Stelle sichtbar. Man sieht, dass auch hier die eigentliche Hirnsubstanz frei ist, während die Kapillaren die charakteristische schwarze Punktierung zeigen. — Zeiss B, Okul. 2, Tub. 16 centim.

Die wenigen chemischen Versuche, welche ich mit den Organstücken anzustellen in der Lage war, zeigen, dass das Malariamelanin sich nach derselben Methode wie das Tumorenmelanin gewinnen lässt, und dass es eisenhaltig ist.

Die weitere hochinteressante Frage, ob es giftig ist, werde ich erst, wenn unserem Institute mehr Material zur Verfügung steht, beantworten können.

Literatur.

(1) LUBARSCH : *Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie des Menschen und der Tiere.* LUBARSCH und OSTERTAG, 1894, II, p. 166.

(2) NEUMANN : Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. XIV, p. 64

(3) LANGHANS : Virchow's Archiv, Bd. 120, p. 29.

(4) ROSENFELD : *Zur Lehre von der Fettwanderung.* Vereinsbeilage der Deutsch. med. Wochenschr., 1900, No 75, p. 272.

(5) DESGREZ et BOUCHARD: *Zur Kenntniss der Ausnutzung der Fette im Organismus.* Sitzung in Paris, 25 Juli 1900.

(6) LUBARSCH : *Ergebnisse der allgem. pathol. Morph. und Physiol. u. s. w,,* 1896, II.

(7) E. BRÜCKE : *Eine neue Methode Dextrin und Glycogen aus thierischen Flüssigkeiten und Geweben auszuscheiden, etc.*

(8) W. KISTIATOWSKI : *Eine neue Art, Glycogen aus der Leber und den Muskeln erwachsener Tiere und Embryonen abzuscheiden, u. s. w.* Ref, Physiologiste Russe. Vol. I, No 12-14, 1900.

(9) E. SALKOWSKI : Practicum der physiolog. und path. Chemie, 1893.

(10) R. KÜLZ : Zeitschrift für Biologie. Bd. 22, p. 191.

(11) EHRLICH : In C. v. KAHLDEN's Technik der histol. Untersuchung pathol. anatom. Präparate, III. Auflage, Jena, 1893, p. 50.

(12) E. PFLÜGER : Arch. f. die ges. Physiologie, Bd. 75, 1898, p. 120, Bd. 76, 1898, p. 1; Bd. 80, p. 351 u. 527; Bd. 81, p. 1 u. 373; Bd. 82, p. 528.

(13) E. PFLÜGER : Zeitschr. für analyt. Chemie, 1900, H. 3, p. 195.

(14) J. NERKING : *Neue Glycogenbestimmungsmethode und über den Einfluss längeren Kochens auf Glycogen.* Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 76, 1898, p. 531; Bd. 77, p. 531; Bd. 88, 1901, p. 1.

(15) A. GAUTIER : Comptes rendus de l'acad. des sc. T. 129, p. 701.

(16) E. LIPPMANN : *Die Chemie der Zuckerarten.* Braunschweig., 1895.

(17) NEUMEISTER : Lehrbuch der physiol. Chemie, Jena, 1897.

(18) B. TOLLENS : Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate, 1888.

(19) HEINTZ : Virchow's Archiv, III, p. 477.

(20) BERDEZ und NENCKI : Arch. f. experim. Path., XX, p. 43.

(21) SIEBER : Arch. f. experim. Path. XX, p. 362.

(22) MÖRNER : Zeitschr. f, physiolog. Chemie, 1887, Bd. 11, p. 66.

(23) BRANDL und PFEIFFER : Separatabdruck an der Zeitschr. f. Biologie, 1886-87

(24) SCHMIEDEBERG : Arch. f. experim. Path. und Pharmak., 39, 1-84, 1897.

(25) R. KOBERT : Wiener Klinik, 1901, Heft 4.

(26) CHITTENDEN und ALBRO : Americ. Journ., Physiol., 2, 291.

(27) MIURA : Virchow's Archiv, 107, 250-259.

(28) WALLACH : Virchow's Archiv, 107, p. 250.

(29) JOHN C. ABEL und W. S. DAVIS : Journ. Expt. Medicin, 1. 362.

(30) K. MAYS : Ref. Jahresb. f. th. Chemie, 1880, Bd. 9, p. 260.

(31) E. HIRSCHFELD : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1889, Bd. 13, S. 407.

(32) CORSWELL : *Illustrations of the elementary forms of diseases.* Lond., 1838.

(33) RIBBERT : Lehrbuch der pathol. Histolog., S. 137-142.

(34) LÜCKE : Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1873, II, 199.

(35) A. TAMM : *Ueber einen Fall von multiplem Melanosarkom.* Dissertation Erlangen, 1898.
(36) TREVES : *Darmobstruction, ihre Arten, sowie ihre Pathol., Diagnose und Therapie.* Deutsch von POLLACK, 1888, p. 310.
(37) UNNA : Virchow's Archiv, Bd. CXLIII, p. 224.
(38) DELBANCO : Monatschr. f. prakt. Dermatologie, Bd. XXII. 1896.
(39) KROMAYER : Dermatol. Zeitschr., 1896, p. 263.
(40) BAUER : Virchow's Archiv, Bd. CXLII.
(41) LUBARSCH : *Ergebn. der allgem. path. Morph. u. s. w.*. 1895, II, p. 585.
(42) LEHMANN : Handbuch der physiol. Chemie, p. 166.
(43) VIRCHOW : *Die krankhaften Geschwülste.* II. p. 119, 273.
(44) PUTIATA-KERSCHBAUMER : *Das Sarcom des Auges.* Wiesbaden, 1900.
(45) LATSCHENBERGER : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1888, Bd. 18, p. 57.
(46) F. HOPPE-SEYLER : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1891, Bd. 15, p. 179.
(47) KUNKEL : Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 5, S. 422-426.
(48) H. LANDOLT : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1899, Bd. 28, p. 192.
(49) JOHN S. ABEL : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1890, Bd. 20.
(50) SCHERL : Arch. f. Ophthalmologie, 1893, XXXIX, p. 130.
(51) N. CYBULSKI : Lehrbuch der Physiologie (polnisch), 1895, Bd. I, p. 37.
(52) EHRMANN : Bibliotheca med. Abth. D, II, H. 6, 1896.
(53) JARISCH : Arch. f. Dermat. und Syphilis, 1892, H. 2.
(54) KLEMENSIEWICZ : Real-Encyklop. d. ges. Heilkunde, III. Aufl. 1896, X, p. 64
(55) MULDER : Journal f. prakt. Chemie, 1890, XXI, p. 343.
(56) NENCKI : Bericht d. Deutsch. chem. Ges., 1895, p. 566.
(57) ROSENFELD : Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXIV, p. 413.
(58) STADELMANN : Zeitschr. f. Biologie, 1890, XXVI, p. 491.
(59) H. BORNTRÄGER : Oesterreich. Chemik. Ztg., 1900, N° 21, p. 516.
(60) EISELT : Prager Vierteljahrschr., LXX, p. 107 und LXXVI, p. 46.
(61) GANGHOFFNER und PŘIBRAM : Ref. Jahr. f. Th.-Chemie, 1876, Bd. 6, p. 165.
(62) ZELLER : Langenbeck's Archiv, 29-2.
(63) S. POLLACK : Orvosi hetilap., 1889, N° 38-40 und Wien. med. Woch., 1889, N° 39, 40, 41.
(64) H. SENATOR : Charité-Annalen, 1890, Bd. XV u. Wien. klin. Woch., 1891, N° 29.
(65) R. v. JAKSCH : Zeitschr. f physiolog. Chemie, 1889, Bd. 13.
(66) SETTI : Arch. ital. di clin., 1897, XXXVI, p. 672.
(67) STOKVIS : Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde, 1899, deel II, nr 3.
(68) ROSENBACH : Taschenbuch d. med. kl. Diagnostik von Dr SEIFERT u. Dr MÜLLER, 9. Aufl., Wiesbaden, p. 93.
(69) KRUKENBERG u SALKOWSKI : Jahresb. f. Th.-Chemie, Bd. 14, S. 60.
(70) DRESCHFELD : Brit. med. Journal, 1887.
(71) J. THORMÄHLEN : Jahresb. f. Th.-Chemie, Bd. 17, S. 445.
(72) VIRCHOW : Virchow's Archiv, Bd. XXXVII, p. 212.
(73) HANSEMANN : Berlin. klin. Wochensch., 1892, p. 660.
(74) HECKER und WOLF : Dresdener Stadtkr.-Festschr., 1900.
(75) NEPVEU : Gaz. méd. de Paris, 1874, p. 559.
(76) EBERTH : Virchow's Archiv, LVIII, p. 58.

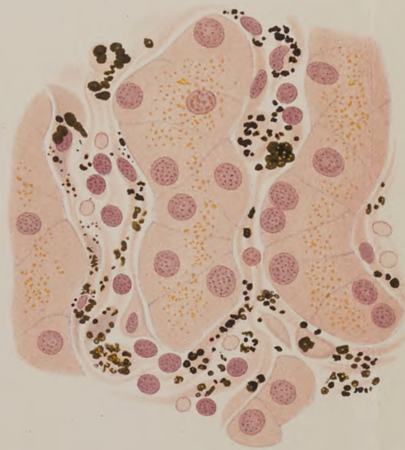
(77) Nyström : Upsala Läkare for förn. VIII, p. 491.
(78) W. Jones : Americ. Journ. Physiol., 2, 380-393.
(79) Senator : Charité-Annalen, Jahr. XV, 1891.
(80) Rosenfeld : Archiv. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. XLV, 1900, S. 54.
(81) Desfosses et Variot : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1881, Bd. XI, p. 374.
(82) Nencki und Sieber : Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak., 1888, 21, 17-26.
(83) Girod : Maly's Jahresber. f. Thierchemie, 1881, XI, p. 375.
(84) Hammarsten : Lehrb. der physiol. Chem., III. Aufl. 1895, p. 451.
(85) Heller : Heller's Archiv (2), Bd. 1.
(86) Plosz : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. VIII.
(87) Thudichum : Brit. Med. Journal, vol. CCI, 1864.
(88) Schunk : S. Huppert-Neubauer, p. 338.
(89) Samojloff : Arbeiten des Pharmak. Instit. zu Dorpat. Herausgegeben von Prof. R. Kobert, Bd. IX, 1893, p. 45.
(90) Kurajeff D. : Ref. Jahr. f. Th.-Chemie, 1899, Bd. 29, p. 59.
(91) J. Ewing : *Contribution to the pathological anatomy of malarial fever*. The Journal of exp. Medicine, vol. VI, 1902, Nr 2, p. 119 (with 6 plates).
(92) Pflüger's ausführliche Glykogenarbeit lag bei der Abfassung der vorstehenden Arbeit mir noch nicht vor und ist daher unberücksichtigt geblieben.

Zum Schlusse meiner Arbeit halte ich es für eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Kobert, auf dessen Vorschlag und in dessen Institute diese Arbeit entstand, meinen besten Dank auszusprechen.

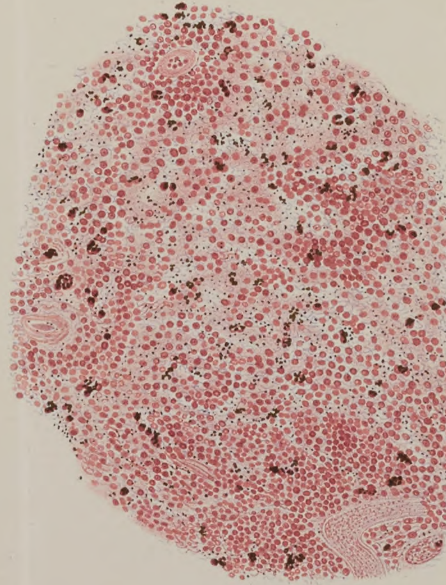
1.



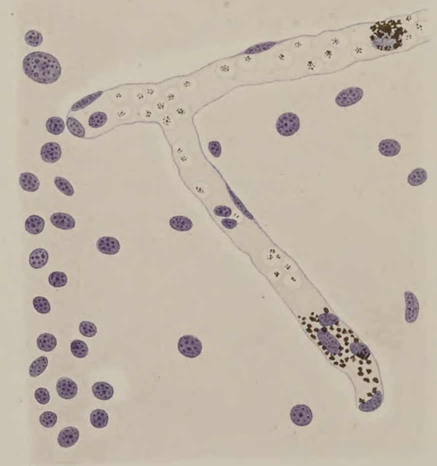
2.



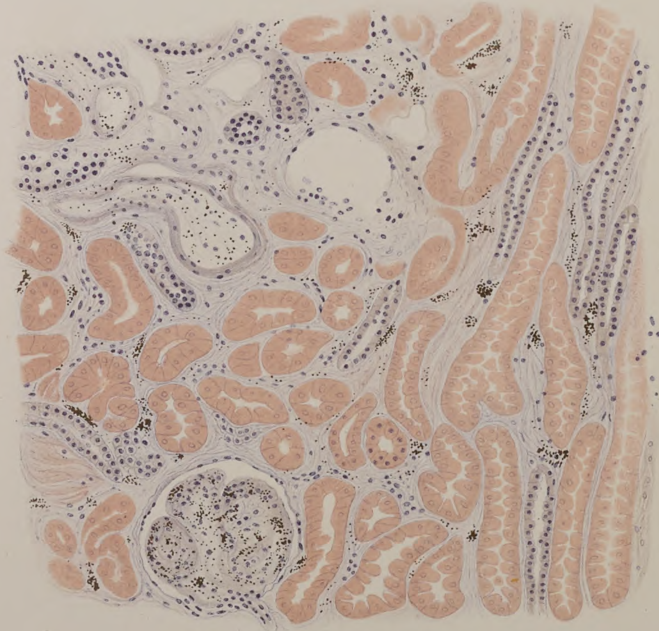
4.



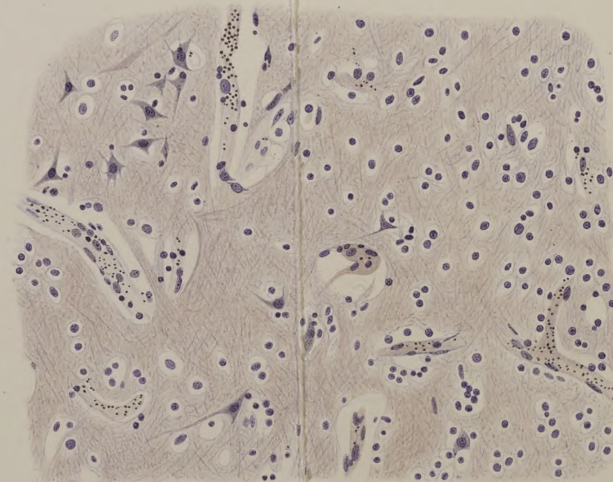
5.



3.



6.



B. Keilitz gez.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris.

Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques

PAR

EDMOND LESNÉ & CH. RICHET, Fils.

Charles Richet et Toulouse ont démontré expérimentalement et ont vérifié cliniquement, que l'hypochloruration augmente l'action thérapeutique du bromure de sodium ou de potassium.

De nombreux cliniciens, Balint et Rumpf en Allemagne, Cappelleti et d'Orméa en Italie, Déjerine et Brissaud en France, sont venus confirmer ces faits dans le traitement de l'épilepsie plus particulièrement.

Nous avons abordé la question à un autre point de vue(1).

Par deux méthodes expérimentales, l'ingestion et l'injection, nous nous sommes appliqués à rechercher quelles modifications la présence de substances solubles pouvait apporter à l'action de divers poisons.

I. — Ingestion.

A) KBr et NaCl.

Quelques expériences faites avec KBr nous ont montré, fait déjà vu par Ch. Richet et Toulouse(2), que le chlorure de sodium diminuait la toxicité du bromure.

(1) C.-R. de la Soc. de Biol., 27 mars, 15 mai 1903.

(2) C.-R. Acad. des Sciences, 20 nov. 1899.

Un chien prend dans ses aliments (sucre, lait et farine) 0,20 gr. de KBr par kilogr. et par jour. Il meurt le 23e jour.

Ce même 23e jour un chien qui prenait une dose égale de KBr est mourant. Il est atteint de kératite, il a perdu 1/5e de son poids. On supprime le bromure qu'on remplace par du NaCl. L'animal se trouve rétabli au bout de quelques jours.

Un troisième chien reçoit la même dose de KBr; mais en plus 0,60 gr. de NaCl par kilogramme et par jour; le 23me jour la santé de cet animal n'était pas altérée. Il n'avait perdu que 1/20e de son poids.

B) KI et NaCl.

Deux chiens ingèrent quotidiennement 0,30 gr. de KI par kilogr., ils meurent, le premier au bout de 15 jours, le second au bout de 52 jours.

Deux autres chiens, prenant dans leurs aliments une dose équivalente de KI, étaient encore vivants le 52me jour, mais ils avaient ingéré en outre par kilogramme et par jour 0,60 gr. de NaCl (1).

Voici la courbe de leurs poids (sans les oscillations quotidiennes), courbe que l'on peut considérer comme le reflet de leur santé générale.

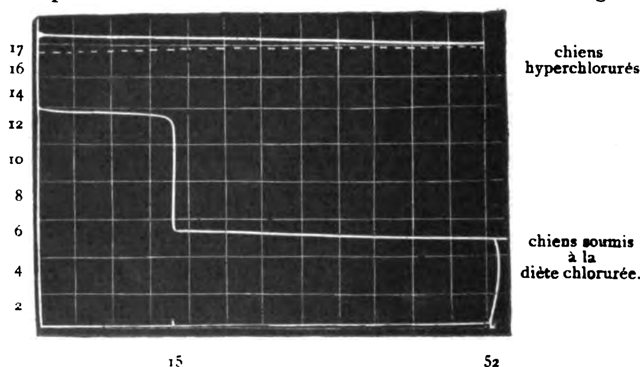


Figure 1. A la ligne des *x* les jours; les poids à la ligne des *y*.

C) KI et AZO_3Na.

Nous avons voulu nous rendre compte de l'influence de l'azotate de soude, 0,60 gr. par kilogramme et par jour. Les résultats sont difficiles à interpréter, les chiens se refusant à absorber le mélange; le seul animal qui ait pu tolérer ce régime alimentaire est mort le 19e jour.

---

(1) Depuis longtemps on conseille empiriquement, aux malades prenant de l'iodure de K, le régime lacté; la médication est ainsi plus efficace, ce qui peut fort bien tenir à la diète chlorurée produite par cette alimentation; l'hypochloruration augmenterait le pouvoir thérapeutique de l'iodure de potassium, comme elle augmente son pouvoir toxique.

II. — Injections intraveineuses.

Quels que probants qu'aient été ces résultats, la méthode des injections, et particulièrement des injections intraveineuses, nous a donné des conclusions plus intéressantes :

L'addition de substances solubles non toxiques modifie la toxicité de tel ou tel poison injecté dans la circulation.

A) KI et NaCl.

En effet, 10 expériences (exp. I à X), faites sur le chien avec des solutions d'iodure de potassium à 3, 4 et 5 %, à la vitesse de 0,5 c.c. par kilogr. et par minute, nous ont donné les résultats suivants(1) :

TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.
0,12 gr. (exp. I)
0,20 »
0,23 »
0,25 »
0,27 »
0,35 »
0,44 »
0,45 »
0,51 »
0,54 »

Soit une toxicité moyenne de 0,33 gr.

En ajoutant à la solution iodurée du NaCl (au titre de 140 gr. par litre en moyenne), nous avons obtenu les chiffres suivants (exp. XI à XVI) :

TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.
1 gr.
1,05 »
1,05 »
1,10 »
1,25 »
1,45 »

Soit une toxicité moyenne de 1,15 gr. par kilogr. (2)

Pour éviter la diurèse, qu'on pourrait à la rigueur incriminer, nous avons expérimenté le plus souvent sur des chiens dont les pédicules

(1) Vu le faible volume de solution injecté par suite de sa forte toxicité, nous n'avons pas tenu compte de l'osmo-nocivité.

(2) Ce chiffre indique bien la toxicité de l'iodure, et non pas, comme on pourrait peut-être le supposer, celle du NaCl, puisque d'après BOUCHARD et TAPRET la toxicité de ce dernier corps est de 5,17 gr. par kilogr., chiffre que nous n'avons jamais atteint.

rénaux avaient été liés. Cette intervention n'a nullement modifié les résultats.

Par une méthode mixte nous avons nourri deux chiens, l'un avec un grand excès de sel pendant 5 jours, l'autre avec une quantité moindre pendant un laps de trois semaines; nous leur avons ensuite injecté dans les mêmes conditions de l'iodure de potassium, le premier est mort à 0,87 gr., le second à 0,94 gr. (Expériences XVII et XVIII.)

B) KI ET SUCRES.

Ces résultats (affaiblissement du pouvoir toxique) ne sont pas particuliers au NaCl, bien qu'avec ce corps les différences de toxicité soient plus considérables.

En effet, à des solutions d'iodure de K à 3 °/₀ nous avons ajouté par litre 125 gr. de lactose ou de glucose, 250 gr. de saccharose, c'est-à-dire environ quatre molécules de substance non toxique pour une molécule de substance toxique.

Les résultats sont les suivants (expériences XIX à XXVIII) :

	TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.	
Glycose	0,07 gr. (exp. XIX)	Moyenne : 0,44 gr. par kilogr.
	0,30 »	
	0,50 »	
	0,90 »	
Lactose	0,45 gr.	Moyenne : 0,52 gr. par kilogr.
	0,52 »	
	0,60 »	
Saccharose	0,45 gr.	Moyenne : 0,63 gr. par kilogr.
	0,45 »	
	0,99 »	

Nous avons soumis un chien à une alimentation comprenant 400 gr. de saccharose par jour pendant dix jours. Pour ce chien devenu glycosurique, l'injection étant toujours faite dans les mêmes conditions, la dose toxique de KI a été de 0,75 gr. (Expérience XXIX.)

C) KI ET URÉE.

Avec l'urée à 6 °/₀, c'est-à-dire environ 5 molécules d'urée pour une molécule d'iodure de potassium, quatre expériences (XXX à XXXIII) nous ont donné les résultats suivants :

DOSE TOXIQUE DE KI PAR KILOGR.
0,15 gr. (exp. XXX)
0,53 »
0,60 »

Soit une moyenne de 0,57 gr. par kilogr.

Mais les doses toxiques très faibles, constatées dans les expériences I, XIX et XXX, sont dues sans doute à des causes accidentelles, comme il s'en produit parfois quand on injecte dans la circulation des substances toxiques du cœur, de sorte que nous pouvons légitimement éliminer de nos moyennes les chiffres aberrants de 0,07, de 0,12, de 0,15, ce qui nous permet de donner le tableau suivant :

NOMBRE D'EXPÉRIENCES		CONDITIONS DE L'EXPÉRIENCE	POIDS DE KI en gr. par kilogramme de chien	
sans correct.	avec correct.		sans correct.	avec correct.
X	IX	KI seul	0,33	0,35
VI		KI avec NaCl (9 molécules) . .	1,15	
IV	III	» avec urée (5 molécules) . .	0,57	0,71
IV	III	» » glycose (4 molécules) .	0,44	0,57
III		» » saccharose (4 molécules)	0,60	
III		» » lactose (4 molécules) .	0,52	
XIV	XIII	Moyenne pour l'urée et les sucres	0,55	0,62

Toutes ces substances solubles diminuent donc la toxicité de l'iodure de potassium, quand elles sont injectées dans les veines en même temps que lui.

D) CHLORHYDRATE D'AMMONIAQUE ET CHLORURE DE SODIUM.

Mais l'iodure de potassium n'est pas le seul poison sur lequel agit le chlorure de sodium. Il s'agit là d'une propriété plus générale que nous avons appliquée à d'autres substances toxiques.

Le chlorhydrate d'ammoniaque (expériences XXXIV et XXXV) dont la toxicité intraveineuse est de 0,25 gr. n'est plus toxique qu'à 0,45, quand on ajoute du NaCl dans la proportion de 6 %.

E) COCAÏNE ET CHLORURE DE SODIUM.

Le chlorhydrate de cocaïne fournit des résultats plus intéressants. Ce n'est pas seulement la dose toxique qui varie, c'est encore le mode de réaction de l'animal en expérience.

	Dose convulsive par kilogr.	Dose mortelle par kilogr.
Cocaïne sans NaCl. Solution à 1,5 %	0,009 gr.	0,038 gr.
	0,018 »	0,036 »
Coc. avec NaCl. Solution à 1,5 %; NaCl 6 %	0,06 gr.	0,09 gr.
	0,018 »	0,06 »

Dans les deux cas où la cocaïne a été injectée en solution chlorurée, il s'est produit après quelques convulsions une période de sédation remarquable.

La dose mortelle de cocaïne, quand NaCl a été injecté en même temps, a donc été, en moyenne, de 0,075 gr., elle a été pour la cocaïne pure de 0,037, soit préciséement la moitié.

III. — Injection sous-cutanée.

SULFATE DE STRYCHNINE ET NaCl.

Il était intéressant de voir si l'injection sous-cutanée donnait les mêmes résultats que l'injection intraveineuse.

Nous avons expérimenté avec du sulfate de strychnine sur la souris, animal réactif par excellence de cet alcaloide. Chaque souris a reçu 0,00025 gr. de strychnine, soit la dose sûrement mortelle pour une souris de 18 gr. au bout d'environ en 3′ 45″.

Après avoir ajouté, pour un certain nombre d'expériences, à la solution de strychnine du NaCl en proportions variables, les résultats ont été modifiés comme l'indiquent le tableau, et mieux encore le graphique suivant :

Titre de la solution de NaCl	Temps écoulé entre l'injection et la mort
0 (témoin)	3′ 45″
3 °/o	2′ 20″
6 °/o	2′ 10″
12 °/o	3′
20 °/o	4′ 45″
30 °/o	5′ 20″

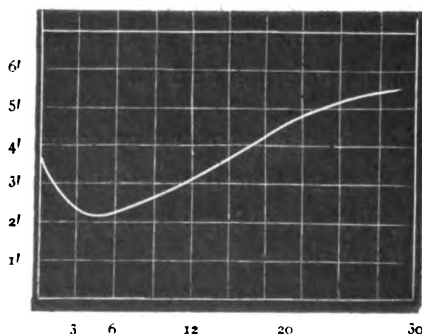


Figure 2. Les doses de NaCl à la ligne des *x*. Les temps à la ligne des *y*.

Il faut donc employer une forte dose de NaCl pour diminuer la toxicité de la strychnine.

Nous avons étudié alors les injections sous-cutanées par une autre méthode.

Nous avons, 30 minutes avant l'injection de la strychnine, injecté 1/2 c.c. de la solution salée. Voilà les résultats :

Titre de la sol. salée injectée antérieurem.	Temps de la mort
0 (témoin)	3' 45''
3 °/o	4' 25''
6 °/o	6'
9 °/o	7' 25''

Il est à remarquer que dans ce cas les souris, celles du moins qui avaient reçu une forte quantité de sel, ne succombent pas à la première crise convulsive, contrairement à ce qui se passe habituellement avec cette dose de poison.

L'injection d'eau salée à 3 ou 6 °/o, 3 heures auparavant, n'a pas introduit de modifications dans la durée de l'intoxication.

Ainsi cette première série d'expériences, nous avait montré que le chlorure de sodium agissait presque toujours dans le même sens *en abaissant la toxicité des poisons.* Cependant par quelques expériences isolées nous avions pu remarquer qu'il pouvait n'en être pas toujours ainsi, que parfois le chlorure de sodium augmentait la toxicité d'autres substances; qu'il était comme un sensibilisateur de l'organisme vis-à-vis de certaines substances, et qu'enfin la loi que nous avions espéré pouvoir poser comme générale devait souffrir des exceptions.

Nous avons alors expérimenté avec des poisons chimiquement plus complexes, avec les poisons de l'urine.

IV. Toxicité des urines et NaCl.

Un de nous (1) avait remarqué qu'en ajoutant à 100 c.c. d'urine normale ou pathologique 10 c.c. d'une solution de NaCl à 10 °/o, la toxicité de ces urines recherchée par injection intraveineuse *était plus faible que celle de l'urine ordinaire,* et cela en notable proportion (2). Pour l'urine en totalité le fait était donc démontré que le chlorure de sodium diminue la toxicité, mais on n'avait pas étudié à ce point de vue les différents produits de l'urine.

(1) Edmond Lesné : *Toxicité des humeurs de l'organisme.* Thèse, Paris, 1899, 12 expér., p. 31 à 40.

(2) Il serait intéressant de voir si la toxicité d'une urine normale présente un rapport constant avec sa teneur en chlorure de sodium.

A) EXTRAIT ÉTHERO-ALCOOLIQUE ET NaCl.

Nous avons alors, après évaporation jusqu'à siccité presque complète, repris l'urine par un mélange d'éther et d'alcool à parties sensiblement égales. Après filtrage et évaporation, on reprenait par l'eau, et c'était cette liqueur qu'on injectait, additionnée ou non de sel. Nous avons opéré, à vitesse constante, sur le chien et surtout sur le lapin.

	Extrait éthéro-alcoolique pur	avec 12 °/o NaCl
Dose toxique par kilogr.	22 c.c.	3,1 c.c.
	28 c.c.	5,5 c.c
	33 c.c.	8,1 c.c.
	35 c.c.	10 c.c.
		15 c.c.
Moyenne	29,5 c.c.	8,2 c.c.

Soit une toxicité près de 4 fois plus forte quand on injecte avec du sel.

B) EXTRAIT ÉTH. ALCOOL. ET URÉE.

Avec l'urée à 8 °/o dans une expérience nous n'avons pas eu de différence, mais à 16 °/o la toxicité est très augmentée.

	Pur	Avec urée à 16 °/o
Dose toxique par kilogr.	12,5 c.c.	5 c.c.

C) EXTRAIT AQUEUX ET NaCl.

Au contraire, si on reprend par l'eau ce que l'extrait éthéro-alcoolique n'a pas dissout, on trouve un *abaissement de toxicité très marqué quand on ajoute du chlorure de sodium.*

Pour 2 lapins de 3 kilogr., nous avons par kilogr. :

	Pur	avec NaCl à 6 °/o
Dose toxique	10 c.c.	45 c.c.

On voit combien ce problème est complexe, diminution de toxicité pour l'extrait aqueux, augmentation pour l'extrait éthéro-alcoolique; le chlorure de sodium agit dans l'urine totale comme dans l'extrait aqueux, on ne peut donc pas admettre, comme le veulent certains auteurs(1), que le NaCl forme avec les substances *organiques* de l'urine des combinaisons moins toxiques que les substances primitives.

Conclusions.

En résumé, qu'il s'agisse d'ingestion ou d'injection intraveineuse, le chlorure de sodium atténue la toxicité de certains poisons, iodure de potassium, chlorhydrate d'ammoniaque et de cocaïne.

(1) CLAUDE et BALTHAZARD : *Toxicité urinaire et isotonie.* Journal de physiologie et de pathologie générale, 1900, p. 67.

L'urée et les sucres agissent dans le même sens, mais d'une façon moins marquée.

En injection sous-cutanée chez la souris, NaCl atténue la toxicité du sulfate de strychnine quand il est injecté 1/2 heure avant l'alcaloïde.

Enfin le chlorure de sodium agit manifestement sur la toxicité de l'urine, diminuant la toxicité de l'urine totale et de l'extrait aqueux, augmentant au contraire celle de l'extrait alcoolique.

Il nous parait impossible à l'heure actuelle d'expliquer d'une façon satisfaisante le phénomène d'augmentation de toxicité en présence de NaCl.

Quant à la diminution de la toxicité que nous avons constatée si fréquemment, nous ne pouvons l'expliquer par l'action diurétique du NaCl, comme nous l'avons montré en opérant sur des animaux néphrotomisés. Il semble donc bien qu'il s'agisse là d'un phénomène de saturation cellulaire, la cellule, gorgée de chlorure de sodium, absorbant moins facilement les substances toxiques.

Il est possible que dans certains états pathologiques le NaCl joue un rôle comparable. L'un de nous a reproduit avec M. Widal(1) des néphrites épithéliales chez le lapin par injection de chromate de potasse; on observe alors un abaissement du point cryoscopique du sérum et une diminution des chlorures dans les urines, signes qui existent également en clinique dans les néphrites épithéliales. Récemment M. Widal(2) a démontré avec Lemierre et Javal que cette rétention des chlorures dans l'organisme était la cause de l'œdème au cours des néphrites parenchymateuses. On peut alors se demander si cette rétention et l'œdème qui lui succède n'est pas une réaction de défense de l'organisme; si les accidents urémiques sont rares dans les néphrites à grands œdèmes, c'est peut-être parce que les poisons urinaires ne se fixent pas sur des cellules déjà saturées de chlorure de sodium. C'est là une hypothèse qui cadre bien avec les résultats de nos expériences.

(1) Widal et Lesné : Congrès international de médecine de Paris, 1900.

(2) Widal et Lemierre : Soc. méd. des hôp. 12 juin 1903; Widal et Javal : Soc. méd. des hôp. 26 juin 1903.

Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität Bonn.

Zum chemischen Nachweis des Digitalins.

von

C. BINZ.

Ein Staatsanwalt schickte mir mehrere Auszüge von Leichenteilen eines Menschen, der anscheinend an einem absichtlich beigebrachten Digitalispräparate gestorben war. Ich sollte bekunden, ob ein Herzgift, wahrscheinlich Digitalin, in jenen Auszügen vorhanden sei.

Das konnte auf zwei Wegen geschehen. Erstens durch den Nachweis der Giftigkeit der Auszüge für das Herz von Tieren, und zweitens durch die von ihnen chemisch gegebenen Farbenreaktionen, die für Anwesenheit des Digitalins als beweisend gelten.

Beide Arten der Prüfung haben sich in der Praxis bewährt. Ich erinnere nur an die lehrreichen Fälle von Tardieu (1) und von Köhnhorn (2). Die Chloroformauszüge aus dem Mageninhalt, aus Leichenteilen und aus den eingetrockneten Resten des Erbrochenen bewirkten bei Tieren die charakteristischen Erscheinungen, die am Herzen durch Digitalin entstehen; und ferner gaben, im zweiten Falle, diese Auszüge die für das Digitalin (3) festgestellte Rotfärbung (Grandeau), wenn sie in starker Schwefelsäure gelöst wurden und wenn dieser Lösung ein wenig Brom zugesetzt wurde.

---

(1) A. Tardieu et Z. Rousin : *Etude sur l'empoisonnement.* 1875, S. 809.

(2) C. K. Köhnhorn : Vierteljahrschr. für gerichtl. Med., XXIV, 278.

(3) Wo ich diesen Namen ohne nähere Bezeichnung gebrauche, bedeutet er immer nur das käufliche Gemenge der aus dem roten Fingerhut ausziehbaren wirksamen Bestandteile.

Eine zweite Farbenreaktion, die mit Phosphormolybdänsäure (Trapp), wird in einigen Lehrbüchern ebenfalls noch genannt.

Die Notwendigkeit, mich in die Einzelheiten dieser Reaktionen behufs Anwendung in einer sehr ernsten Sache zu vertiefen, liess mich daran denken, dass schon die Schwefelsäure allein einige organische Körper stark rot färbt, z. B. das Salicin und der Benzaldehyd; ferner daran, dass möglicherweise eine grössere Zahl von solchen Körpern jene Reaktionen vortäuschen konnte, als bisher angenommen, denn ich sehe, dass nur einige wenige Ausnahmen von ihrer Allgemeingiltigkeit zugelassen werden. Zu welch' furchtbaren Folgen aber ein Irrtum auf diesem Gebiete führen könnte, brauch' ich nicht erst auseinander zu setzen.

I. Die Schwefelsäure-Bromreaktion.

Sie findet sich in den Lehr- und Handbüchern der chemischen qualitativen Analyse beschrieben, besonders in denen der gerichtlichen Giftlehre. Im wesentlichen besteht sie darin, dass die als Digitalin zu bestimmende Substanz in reiner concentrirter Schwefelsäure aufgelöst wird. Die Säure färbt sich dabei gelb bis braun. Bei der Hinzufügung von ein wenig Brom geht die braune Färbung in ein schönes Purpurrot über, das an die Farbe der Blüte des Fingerhuts erinnert.

Die Vorschriften zum Anstellen dieser Reaktion, wie sie sich in den Hand- und Lehrbüchern finden, weichen von einander nicht unbeträchtlich ab. Mir schien folgendes Verfahren am besten, das ich deshalb ausschliesslich benutzte :

In ein Reagenzglas kam eine Federmesserspitze voll der trockenen zu prüfenden Substanz. Darüber wurden langsam ungefähr 3 c.c. reine concentrirte Schwefelsäure gegossen und nun wurden drei kleine Tropfen einer kaltgesättigten wässrigen Bromlösung hinzugefügt, alles unter gelindem Schütteln.

Die Digitalispräparate hatte ich sämtlich von E. Merck, in Darmstadt, bezogen. Das ist der Grund, weshalb ich auch seinen Benennungen des Verzeichnisses vom April 1903 folge.

Es gaben die Grandeau'sche Reaktion sehr gut : das Digitaleïn, ferner das « Digitalin, reines, gepulvertes, deutsches », ferner das « Digitalin, reines, amorphes der französischen und der belgischen Pharmakopöe ». Das « Digitalin, krystallisirtes (Digitonin, krystallisirtes) » gab nur Braun mit Andeutung von Rot, und das « Digitoxin, krystallisirtes » gab nur ein schmutziges Braun (1).

---

(1) Vgl. Schmiedeberg : Arch. f. exper. P. u. Ph., III, 20, 31, 39.

Ich prüfte dann weiter 70 Körper der verschiedensten Art, wie ich sie in meinem Laboratorium gerade zur Hand hatte. Davon gaben folgende 23 ein Rot, das dem Digitalinrot ähnlich, hier und da gleich war. Es waren : Helleboreïn, Strophantin, Convallamarin, Erythrophleïn, Evonymin, Cyclamin, Delphinin, Saponin, Salicin, Amygdalin, Benzaldehyd, Peronin (Salzsaurer Benzylmorphinester), Terpentinöl, Terpinhydrat, Krystallisirte Abietinsäure, Kampfer, Menthol, Cubebin, Solanin, Brucin, Cytisin, Veratrin, Agaricin.

Für diese Körper, die eine dem Digitalin ähnliche Reaktion darbieten, ist im allgemeinen zu bemerken :

Bei dem einen entsteht sie, wenn seine Lösung oder Aufschwemmung in der Schwefelsäure concentrirt ist (u. a. beim Peronin), bei den anderen, wenn sehr verdünnt (u. a. beim Helleboreïn, Strophanthin, Terpentinöl). Bei dem einen kommt sie sogleich, bei dem anderen nach einigem Stehen. Bei dem einen ist sie rein rot, bei dem anderen mit Braun, Gelb oder Blau gemischt. Bei dem einen erscheint sie, wenn nur ein Tropfen Bromwasser hinzugefügt wird, bei dem anderen wenn mehrere. Das Abweichen des roten Farbentons von dem, der das Digitalin gibt, oder auch das Uebereinstimmen beider mit einander können also von solchen Zufälligkeiten abhängig sein, und das engt ihren Wert für den positiven Fal wesentlich ein. Die Verschiedenheit ist oft nicht gross genug, um im Ernstfalle ein endgiltiges Urteil zu erlauben.

Es gilt für jene 23 Körper das, was SCHMIEDEBERG für das reine Digitaiin allein sagt (a. a. O. 31), der Farbenton wechsele sehr bedeutend mit der Concentration der Säure, der Temperatur des Gemisches und mit anderen Bedingungen.

Fast ein Drittel der geprüften organischen Verbindungen gab die GRINDEAU'sche Reaktion oder doch eine Reaktion, die ihr ähnlich genug ist, um damit verwechselt zu werden. Selbst wenn bei fortgesetzter Durchmusterung dieses Drittel sich verminderte, so wäre doch die bis jetzt gewonnene Tatsache bedenklich genug.

In einzelnen ist dieses zu sagen :

Bei Körpern, die von der concentrirten Schwefelsäure leicht zerstört werden (u. a. Terpentinöl) erhält man das Rot nur bei sehr langsamem und vorsichtigem Einwirkenlassen der Säure. Man schüttelt das Oel mit gleichviel Wasser, oder man kühlt ab, oder verdünnt die Säure ein wenig.

Besonders schön ist die Purpurfarbe beim reinen Amygdalin; vom Digitalin habe ich sie so glänzend nie bekommen. Jene dunkelt aber nach und wird dann dieser fast gleich.

Beim Menthol, Kampfer, Cubebin und Brucin erhält man zuerst Orange, das aber ebenfalls dunkelt und dem Rot des Digitalins nahe kommt. Das geschieht besonders dann, wenn die Lösung stark war.

Die Mehrzahl der Autoren führt die Grandeau'sche Reaktion ohne Einschränkung als für das Digitalin geltend an. Einige lassen einige Ausnahmen zu[1]. So sagt zum Beispiel Th. Husemann : « Diese Reaktion ist von um so grösserer Bedeutung, als sie mit Ausnahme des Helleboreïns keinem der übrigen Herzgifte des Pflanzenreichs zukommt. » Ein zweiter der Autoren hält die Reaktion « für sehr charakteristisch, da nur das Delphinin eine ähnliche gibt. » Einen Widerruf dieser Meinungen oder eine Einsprache gegen sie habe ich nicht gefunden, es sei denn, dass man es als solche betrachtet, wenn das jüngste von mir angeführte Lehrbuch beide Reaktionen, d. h. auch die gleich zu besprechende zweite, mit Stillschweigen übergeht.

Ihre Verwerfung halte ich für ebenso ungerechtfertigt wie die Annahme ihrer Ausschliesslichkeit. Was noch diese anlangt, so liesse sich die Zahl der organischen Körper, die das Digitalin vorzutäuschen vermögen, leicht vergrössern. Man braucht eben nur weiter zu suchen. Indes, das Verhältnis von 23 in 70 dürfte ausreichen, um jede Eindeutigkeit der Reaktion zu vermeiden.

Aber bei der chemischen Diagnose einer zu untersuchenden Substanz ist auch die *Art der Isolirung* durch die verschiedenen Fällungs- und Lösungsmittel bedeutsam. So lässt sich das Delphinin, das, wie wir gehört haben, die Reaktion mit Schwefelsäure und Brom gut gibt, und das, wie ich noch mitzuteilen haben werde, auch die mit Phosphormolybdänsäure aufweist, — vom Digitalin von vorneherein dadurch unterscheiden, dass es beim Schütteln einer sauren Lösung nicht oder nur spurweise in das Chloroform übergeht. Vgl. R. Fresenius, a. a. O., S. 600.

Die von mir benutzte Literatur war folgende :

F. L. Sonnenschein : Handb. d. gerichtl. Chemie. Neu bearbeitet von A. Classen, 1881, S. 209.

Th. Husemann : *Die Vergiftungen in gerichtsärztlicher Beziehung*. In Maschka's Sammelwerk. 1882, S. 492.

F. A. Flückiger : Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 1883, S. 637.

---

(1) Einmal ist auch das Physostigmin erwähnt. Das kann aber nur durch ein unreines Präparat gekommen sein, denn ich erzielte mit dem des Deutschen Arzneibuchs mittelst Schwefelsäure und Brom keine Spur der Reaktion. Wässrige Lösungen vom Physostigmin färben sich allerdings beim Stehen sehr bald rot.

HUSEMANN und HILGER : *Die Pflanzenstoffe*, 1884, II, 1239.

GEISSLER und MÖLLER : Real-Encyklopädie der gesamten Pharmacie, 1888, V, 10.

E. SCHMIDT : Pharmaceutische Chemie, 1901, II, 1637.

HAGER, FISCHER und HARTWICH : Commentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, 1891, I, 686.

A. BRESTOWSKI : Handwörterbuch der Pbarmacie, 1893, I, 553.

G. DRAGENDORFF : *Die gerichtlich chemische Ermittelung von Giften*, 1895, S. 333.

HUGO SCHULZ : Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde, 1895, VI, 11.

G. R. FRESENIUS : *Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse*, 1895, S. 598.

R. OTTO : *Anleitung zur Ausmittelung der Gifte*, 1896, S. 97.

H. SCHWANERT : Hilfsbuch zur Ausführung chemischer Arbeiten, 1902, S. 127.

N. AUTENRIETH : *Die Auffindung der Gifte und stark wirkender Arzneistoffe*, 1903, S. 98.

II. Die Phosphormolybdänsäurereaktion.

Sie wurde von J. TRAPP angegeben. Gegenüber der vorherbeschriebenen ist sie heute in den Hintergrund getreten; nur selten noch wird sie empfohlen, unter anderen aber in der vorigjährigen Ausgabe des guten Buches von SCHWANERT. Die Reaktion ist sehr empfindlich und sehr klar. Nimmt man zwei grosse Gruppen von Substanzen aus : die Gerbstoffe und die Pflanzenfette, so ist sie für die Auffindung des Digitalins nicht weniger brauchbar als die Schwefelsäure-Bromprobe.

Digitalin mit Phosphormolybdänsäure übergossen, darin verteilt und mit ihr gekocht, färbt die gelbe Säure schön grün. Die Flüssigkeit abgekühlt und mit Salmiakgeist versetzt, färbt sich schön blau, und wird, dann wieder erhitzt, farblos. Die Herstellung des Reagens sehe man bei FRESENIUS a. a. O., S. 560, das Verhalten der Verbindungen des Molybdäns bei O. DAMMER, Handbuch der anorganischen Chemie, 1893, III, 595 und 613. So sicher und ausdrucksvoll verläuft die Reaktion, dass ich sie alljährlich in der Vorlesung vorzeige.

Ich stellte die Reaktion so an : Eine mässige Messerspitze voll der zu prüfenden Substanz wurde im Proberohr in etwa 5 c.c. Wasser gelöst oder aufgeschwemmt, die gleiche Menge Phosphormolybdänsäurelösung hinzugefügt und das Röhrchen in siedendes Wasser gestellt. Hierin blieb es

einige Minuten stehen, falls die grüne Farbe nicht sogleich erschien. Herausgenommen und erkaltet, wurde es mit der Ammoniaklösung versetzt, um die Bläue hervorzurufen, und dann wieder in das siedende Wasser getan, um das Farbloswerden zu erlangen.

Zuerst wieder die Digitalisbestandteile nach E. Merck. Die Reaktion gaben sehr gut: Digitaleïn; Digitalin, reines, gepulvertes, deutsches; Digitalin, reines, amorphes der französischen und belgischen Pharmakopöe, es musste allerdings etwas länger erhitzt werden; Digitalin krystallisirtes (Digitonin, krystallisirtes), es war ebenfalls etwas länger zu erhitzen.

Digitoxin, krystallisirtes, gibt die Reaktion, wenn es in Alkohol gelöst, tüchtig erhitzt und langsam erkaltet wird.

Weiter prüfte ich 70 ganz verschiedene organische Körper auf dieselbe Reaktion und fand sie bei folgenden 15:

Helleboreïn, Strophanthin, Scillotoxin, Convallamarin, Cyclamin, Delphinin, Saponin, Ricin, Morphin, Heroïn (Salzsaurer Morphindiessigsäureester), Peronin (Salzsaurer Morphinbenzylester), Strychnin, Brucin, Anilinhydrochlorid, Phenacetin.

Was ich vorher betreffs der ersten Reaktion im allgemeinen gesagt habe, gilt ganz so für diese zweite.

Im einzelnen ist folgendes hinzufügen:

Die Trapp'sche Reaktion ist der Digitalisgruppe mehr zu eigen als die Grandeau'sche Reaktion, denn alle Glieder dieser Gruppe geben sie, während das dort nicht der Fall ist. Das Digitoxin allerdings muss wegen seiner Unlöslichkeit selbst in kochendem Wasser erst in ein wenig Alkohol gelöst, längere Zeit in dem siedenden Wasser gelassen und langsam erkaltet werden, ehe die grüne Farbe erscheint. Sie und nachher die blaue Farbe erscheinen alsdann tadellos. Eine Controlprobe mit Alkohol und dem Reagens allein ergibt nichts.

Einige wie Scillotoxin und die Alkaloidsalze benötigen eine Trennung durch Filtriren der grün gefärbten Flüssigkeit von dem dicken Niederschlage.

Die genannten Körper geben die Reaktion verschieden schnell und verschieden gut. Stets aber ist sie als unzweifelhaft eintretend zu bezeichnen. Manche verlangen eine geringe Verdünnung, längeres Kochen und langsames Erkalten, ehe sie rein hervortritt, z. B. das Saponin.

Erwähnenswert ist, dass das Anilin die Reaktion schon bei der kleinsten Menge gibt, das ihm verwandte Acetanilid so gut wie nichts, und dass dessen Abkömmling Phenacetin sie darbietet, allerdings schwach, aber doch deutlich von dem Acetanilid sich abhebend.

Zu merken bleibt, dass Tannin, Gallussäure, Pyrogallol, Phloroglucin, Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon, Alpha-Naphtylamin in starker Verdünnung mit dem Reagens, teilweise schon in der Kälte, ein Grün geben, das dem regulären der TRAPP'schen Reaktion ähnlich sieht. In geringer Verdünnung geben sie sogleich ein massives Grünblau. Am meisten an das Grün des Digitalins erinnert das von Resorcin gelieferte.

Vielleicht ist dieses Verhalten des so häufig vorhandenen Gerbstoffs der Grund, weshalb man in der Praxis den Wert der Reaktion wenig mehr schätzt. Durch genaues Ausscheiden der Gerbstoffe u. s. w. jedoch dürfte das zu umgehen sein.

Das gilt ebenso für die merkwürdige Reaktion WELMANN's auf vegetabilische Fette, mit Ausnahme von Cocosfett(1). Sie kommt mit der Phosphormolybdänsäure in salpetersaurer Lösung zustande wie mit den vorher genannten Substanzen, kann also leicht zu Verwechslungen führen. Die vorherige Entfernung der Fette aber oder das Feststellen ihrer Abwesenheit wird sich wohl meistens ermöglichen lassen, und damit wäre auch dieses Hindernis für die Anwendung beseitigt.

Die TRAPP'sche Reaktion beruht offenbar auf einer Reduktion der Molybdänsäure MoO_3 in saurer Lösung, wobei die niedrigere *blau*gefärbte Oxydationsstufe gebildet wird. Wo diese Reduktion langsam verläuft, da bekommt man eine schöne Mischung von Gelb und Blau als ersten Ausdruck; und erst beim Hinzufügen des alkalischen Ammoniaks bekommt man das reine Blau. Wo die Reduktion stürmisch verläuft, da wird alles Gelb sogleich in Blau umgewandelt und das Grün kommt nicht zum Vorschein, ausser wenn man in der Menge des reducirenden Körpers sehr vorsichtig ist.

Um die richtige Mitte zu halten in der Wertschätzung wie in der Ablehnung der Reaktionen von GRANDEAU und von TRAPP dürften diese Schlussfolgerungen für die praktische Anwendung geboten sein :

1. *Die* TRAPP'*sche Reaktion auf Digitalin ist bei genügender Reinigung der zu untersuchenden Substanz nicht weniger brauchbar als die* GRANDEAU'*sche.*

2. *Sie eignen sich beide zum Aufsuchen des Digitalins und seines Hauptbestandteils, des Digitaleïns, in dem Sinne, dass ihr Fehlen auch ein Fehlen des gesuchten Körpers unterstellen lässt.*

3. *Wo diese Reaktionen vorhanden sind, hat man an ihr nicht seltenes*

---

(1) J. ALTSCHUL : *Reaktionen und Reagentien.* Aus der Pharmaceutische Centralhalle. Dresden, 1897.

Vorkommen auch bei anderen, zum Teil in der Heilkunde gebräuchlichen Körpern zu denken und demgemäss einen endgiltigen Schluss daraus allein nicht zu ziehen.

Auch die Möglichkeit der « Leichendigitaline » darf nicht übersehen werden, denn es können deren vorhanden sein, « die den sicheren Nachweis (unter anderen) des Digitalins fraglich machen. » Vgl. OTTO a. a. O., S. 117. Das gilt ebenso für den chemischen Nachweis im Reagenzglase wie für den physiologischen am Tierherzen.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. R. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

III. Teil. Ueber die Wirkung von Cephaëlin und Emetin auf den Menschen.

von

Dr. med. PAUL ZEPF,
aus Lackendorf.

Im ersten Teile dieser Arbeit (Bd. XI, p. 9) hat Carl Lowin über den chemischen Nachweis und die Tierwirkung von Cephaëlin und Emetin berichtet. Im zweiten Teile (Bd. XI, p. 405) hat Tokuye Kimura über das chemische und physiologische Verhalten der Ipecacuanhasäure berichtet. In diesem dritten Teile möchte ich einen bescheidenen Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der beiden Ipecacuanhaalkaloide auf den Menschen liefern. Ich bin zu diesen Versuchen durch Professor Kobert angeregt worden, konnte sie aber naturgemäss nicht in einem theoretischen Institute ausführen, sondern habe dazu Patienten zweier Krankenhäuser, welche nach menschlichem Ermessen sich zu solchen Versuchen durch die Art ihrer Krankheit eigneten, benutzt. Ich sende den Versuchen einige bei Lowin fehlende Notizen über die Droge sowie eine kurze Zusammenstellung über die klinisch bisher vorliegenden Beobachtungen betreffs Ipecacuanhawirkung voraus.

1. Einige neue Notizen über die pharmakognostische und chemische Prüfung der Droge.

Dem neusten Handelsberichte von Caesar & Loretz in Halle zufolge haben sich die Verhältnisse des Ipecacuanhamarktes im Laufe des letzten Jahres nicht unerheblich verschoben, und es ist zunächst festzustellen, dass die Werte der als eigentliche Ipecacuanhasorten in Betracht kommenden

Rio- und Carthagena- (Columbia-) Wurzeln sich allmählich auszugleichen scheinen. Es ist das nicht allein dadurch herbeigeführt worden, dass man den medicinischen Werth der Carthagena-Ipecacuanha durch LOWIN mehr erkannt hat, sondern auch dadurch, dass der Rio-Ipecacuanha noch einige andere Concurrenzsorten entstanden sind, welche den Werth derselben herabgedrückt haben. Unter Rio-Ipecacuanha verstand man bislang in der Hauptsache nur die in dem Staate Mato Grosso in Brasilien eingesammelte, über Rio in den Handel gelangte Droge, welche von Uragoga Ipecacuanha *Baill.* resp. Cephaëlis Ipecacuanha *Wildenow* oder Psychotria Ipecacuanha *Müller* stammt und als solche die officinelle Droge bildet. Diese Provenienz wurde jahrelang monopolisirt und von den Inhabern zu beliebig hohen und meist sehr willkürlichen Preisen in den Handel gebracht. Die von CAESAR & LORETZ in ihren Geschäftsberichten von 1901 und 1902 bereits erwähnte ostindische Ipecacuanha stammt von Wurzeln der echten Cephaëlis Ipecacuanha aus Mato-Grosso, welche nach Johore, Straits Settlement, verpflanzt worden sind und von dort aus nun in diesem Jahre schon in beträchtlicheren Mengen an den Londoner Markt gebracht wurden. Als dritte ebenfalls von Cephaëlis Ipecacuanha stammende Rio-Handelssorte kamen dann seit Jahresfrist die aus dem District Minas in Brasilien stammende, angeblich dort cultivirte, über Bahia ausgeführte Ipecacuanha in Betracht. *Man hat es also gegenwärtig mit drei echten, von derselben Pflanze abstammenden Rio Ipecacuanhasorten zu thun,* welche in ihrem Aeusseren grosse Uebereinstimmung zeigen und nur hinsichtlich des Gehaltes kleine Abweichungen erkennen lassen. Durch das Erscheinen dieser Rivalen wurde der Werth der bisher den Markt beherrschenden Rio-Mato-Grosso-Ipecacuanha herabgedrückt und konnte daran auch der Rückgang des Lagerbestandes derselben in Londen nichts ändern, welcher sich seit vorigem October bis Juli dieses Jahres von 706 auf 333 Ballen ermässigt hat. Die aus Columbien stammende Carthagena-Ipecacuanha, welche bislang nur in den Vereinigten Staaten als officinelle Ipecacuanha mit zugelassen ist, kam im Laufe dieses Jahres nur in sehr beschränkten Zufuhren an den Markt, welche bei der durch LOWIN und Andere inzwischen festgestellten Superiorität dieser Handelssorte zu unveränderten Preisen immer flotten Absatz fanden. *Während noch vor Jahresfrist die Rio-Ipecacuanha fast den doppelten Preis als die Carthagenasorte erzielte, ist gegenwärtig erstere nur noch 20 % theurer als letztere, welche Preisdifferenz sich noch weiter ausgleichen dürfte,* wenn die Rio-Ablieferungen aus den verschiedenen Districten in demselben Tempo an den Markt gelangen, wie es in den letzten Monaten der Fall gewesen ist. Der Verbrauch der Ipecacuanhawurzel ha

in diesem Jahre wieder eine starke Zunahme zu verzeichnen gehabt, und dadurch sind die Lagerbestände sämmtlicher Ipecacuanhasorten trotz der diesjährigen grossen Zufuhren um ca. 500 Ballen vom September 1902 bis Juli d. J. zurückgegangen. Die erzielten Preise waren mit Rücksicht auf die bestehende Concurrenz der verschiedenen Sorten untereinander recht mässige und es dürfte der Marktwerth der Ipecacuanha nun auch weiterhin lediglich durch die Höhe der Gesammtzufuhren und durch den demselben gegenüberstehenden Verbrauch geregelt werden, nicht aber nur durch speculative Massnahmen, wie solche bei der Monopolisirung der Rio-Sorte seither fast ausschliesslich in Betracht kamen.

Der Bestimmung der wirksamen Ipecacuanha-Alkaloide und den dafür in Betracht kommenden Prüfungsmethoden hat die genannte Firma auch in diesem Jahre besonderes Interesse zugewendet. Schon im Geschäftsbericht von 1901 wies sie darauf hin, dass die KELLER'sche Methode als die beste für die Bestimmung der Alkaloide angesehen werden müsse und dass, wenn man diese nicht anwenden wolle, an Stelle der Natronlauge (D. A. IV) Sodalösung Verwendung finden müsse. Ebenso hat sie auch schon im Bericht von 1899 der Verwendung von reinem Aether statt des Chloroform-Aethergemisches Beachtung geschenkt. Im Jahre 1902 berichtete sie dann weiter, wie bei der Methode des D. A. IV durch Natronlauge ein Theil der Alkaloide (Cephaëlin), durch jene gelöst, der Analyse verloren gehe und auf welche Weise der Natronlauge das Cephaëlin wieder zu entziehen ist. Die Firma hat dort auch ein von G. FROMME angewendetes Verfahren veröffentlicht, nach welchem Psychotrin, welches bei Verwendung von Aether-Chloroform in diese Flüssigkeit neben Emetin und Cephaëlin übergeht, für sich bestimmt werden kann. Bei 36 Analysen von Ipecacuanha verschiedenster Provenienz hatten

6	einen	Gehalt	von	0,02—0,05	%	Psychotrin,
12	»	»	»	0,06—0,10	»	»
6	»	»	»	0,11—0,15	»	»
6	»	»	»	0,16—0,20	»	»
6	»	»	»	0,21—0,32	»	»

Die Resultate sind auf gewichtsanalytischem Wege erhalten. Die Titration lässt dabei vollständig im Stich, da ein auch nur einigermaassen genügender Farbenumschlag nicht zu erhalten ist, weil die Flüssigkeiten zu stark gefärbt sind und das Alkaloid wohl zu schwach basischer Natur ist.

Die 1901 im Geschäftsberichte der genannten Firma vertretene Ansicht G. FROMME's bezüglich der Verwendung von Sodalösung oder Ammoniak

an Stelle von Natronlauge, von reinem Aether (Bericht 1899) statt des Aether-Chloroform-Gemisches, hat H. FRERICHS in einer eingehenden Arbeit (Arch. d. Pharmacie, Jg. 1902, Heft 5—6) bestätigt, und seine darin gegebenen Ausführungen treffen mit denen im Geschäftsbericht von C. & L. zusammen. Nachdem hiernach über den richtigen Weg der Werthbestimmung von Ipecacuanha kein Zweifel mehr bestehen konnte, haben C. & L. versucht neben der Bestimmung des Gehaltes an wirksamen Gesammtalkaloiden, Emetin + Cephaëlin, beide zu trennen und jedes für sich der Menge nach zu bestimmen und zwar auf Basis der von PAUL und COWNLEY angegebenen Trennungsmethode. G. FROMME berichtet darüber, unter Voranstellung der Formel, nach welcher er dabei gearbeitet hat, Folgendes:

12 gr. Rad. Ipecac. pulv. (grob oder fein), 120 gr. Aether, 10 gr. Liq. Amm. caust. (10 %-ig) werden bei öfters wiederholtem, kräftigen Schütteln in einer 200 gr.-Flasche 1/2 Stunde macerirt, dann mit 10 bis 12 gr. Wasser gut durchgeschüttelt und von der klaren, ätherischen Flüssigkeit **2** mal **50** gr. (entspr. je 5 gr. Pulver) abfiltrirt, welche mit **A.** und **B.** bezeichnet werden.

A. In dieser Flüssigkeit werden Emetin und Cephaëlin zusammen (nach KELLER's Methode) durch Ausschütteln derselben erst mit einprocentiger Salzsäure und aus dieser, nach Uebersättigung mit Liq. Amm. caust. mit Aether, Abdestilliren des Aethers, dann Wägen und nach dem Auflösen in Alkohol und Zusatz von Wasser durch Titration bestimmt.

B. wird behandelt wie **A.** bis gegen Ende; hier wird der die beiden reinen Alkaloide enthaltende Aether nicht abdestillirt, sondern wird bis fünfmal oder so oft mit je ca. 10 c.c. gesättigter Aetzbarytlösung ausgeschüttelt, bis einige Tropfen der letzten Ausschüttelung nach dem Ansäuern durch Salzsäure mit MEYER'schem Reagens nur noch schwache Trübung giebt.

Die ätherische Flüssigkeit, welche nun nur noch reines Emetin enthält, wird in einen gewogenen Erlenmeyer-Kolben filtrirt, der Aether abdestillirt, der Rückstand einige Male mit Aether aufgenommen und dieser weggekocht, dann bis zur Gewichtsconstanz im Exsiccator nachgetrocknet und gewogen. Die erhaltene Menge mit 20 multiplicirt giebt den Procentgehalt an Emetin. Zur Bestimmung durch Titration wird dasselbe in ca. 5 gr. Alkohol absol. gelöst, mit ca. 30 gr. Wasser und einigen Tropfen Haematoxylinlösung versetzt und mit n/10 Säure titrirt. Die Anzahl c.c. der zur Bindung gebrauchten n/10 Säure, multiplicirt mit 20 und mit 0,0248 oder kurz mit 0,496 ergiebt ebenfalls den Procentgehalt an Emetin (das Molekulargewicht desselben = 248).

Die Barytausschüttelungen, welche das Cephaëlin enthalten, werden mit Chlorammonium in reichlichem Ueberschusse (12 gr.) versetzt, 3—4 mal mit 15—10—10 Aether ausgeschüttelt, bis eine Probe der Barytlösung nach dem Ansäuren mit Salzsäure durch MEYER's Reagens keine Reaction mehr giebt, die vereinigten und filtrirten ätherischen Ausschüttelungen in einem tarirten Erlenmeyer-Kolben durch Abdestilliren vom Aether befreit, der Rückstand einige Male mit Aether aufgenommen und dieser jedesmal weggekocht, darauf im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, gewogen und

zur titrimetrischen Bestimmung wie bei Emetin oben angegeben behandelt. Die Anzahl der zur Bindung des Cephaëlins (Mol.-Gew. 234) mit 20 angenommen und dann mit 0,0234 oder kurz mit 0,468 multiplicirt giebt den Procentgehalt an Cephaëlin.

Paul & Cownley haben als Lösungsmittel für Cephaëlin Natronlauge verwendet, und deshalb hat Fromme dieselbe auch bei vielen Trennungsversuchen gebraucht. Er hat mit 15 %-iger Natronlauge gearbeitet, mit 30 %-iger, ist auf 7 1/2-, 3-, 1,5-, 1- und 1/2 %-ige zurückgegangen und hat mit keiner derselben eine scharfe Trennung der beiden in Rede stehenden Alkaloide erreichen können, trotzdem er bis achtmal ausgeschüttet hat — fast immer trat in der letzten Ausschüttelung mit Salzsäure und Meyer's Reagens noch eine Reaction ein —. Es müssen also entweder Reste des Cephaëlins hartnäckig in der ätherischen Lösung zurückgehalten werden oder aber das Emetin nicht ganz unlöslich in Natronlauge sein. Die bei Emetin auf gewichts- und massanalytischem Wege gefundenen Werthe (vergl. Tabelle) zeigen unter sich eine solche Gleichmässigkeit, dass offenbar reines, durch Cephaëlin nicht verunreinigtes Emetin vorliegt (was auch mit Fröhdes Reagens sich beweisen lässt), dass also Cephaëlin durch Schütteln der ätherischen Lösung mit Lauge in diese vollständig übergeht. Eine andere Beobachtung, die Fromme machte, war die, dass beim Abdunsten der ätherischen Lösung des Cephaëlins sich ein penetranter Geruch bemerkbar machte, ein Geruch, der beim Verdunsten der nicht getrennten beiden Alkaloide (also bei obergenannter Bestimmung A.) nicht auftritt. Ferner hatte das isolirte Cephaëlin mehr oder weniger grüne Farbe, (während die beiden Alkaloide, zusammen aus ihrer ätherischen Lösung erhalten, gelblich, mitunter farblos, mitunter gelbbräunlich waren), und zuletzt stimmten die gewichts- und massanalytischen Werthe meistens sehr schlecht untereinander überein. Offenbar erleidet das Cephaëlin also bei der Trennung von Emetin durch Natronlauge eine Zersetzung. Um diese zu vermeiden, versuchte Fromme die Natronlauge durch eine schwächere Base, durch Aetzbarytlösung, zu ersetzen. Die auf Zersetzung des Cephaëlins deutenden Erscheinungen traten bei Verwendung von Aetzbarytlösung im Allgemeinen in schwächerem Maasse ein, als bei Natronlauge; und dieser Umstand hat ihn bestimmt, Aetzbarytlösung als Ausschüttelungsmittel beizubehalten. Uebrigens gelingt auch bei Ausschüttelung mit Barytwasser eine scharfe Trennung beider Alkaloide nicht. In dem einen oder anderen Falle hat er bei Natronlauge wie bei Barytwasser wohl einmal eine vollkommene Trennung erzielt, aber das waren Ausnahmen, die bei dem ihm zugänglich gewesenen ausserordentlich reichhaltigen und deswegen ebenso ver-

schiedenartigen Material nicht Wunder nehmen können und eben nur die Regel bestätigen.

Die theilweise Zersetzung des Cephaëlins scheint mit nur geringem Gewichtsverluste verknüpft, also mehr durch eine Atomumlagerung im Molekül bedingt zu sein, denn wie aus den vielen Analysen ersichtlich, geben durch Addition der je einzeln bestimmten Mengen Cephaëlin und Emetin die durch Gesammtbestimmung beider Alkaloide erhaltenen Mengen (in der Tabelle a = c + e) gute Uebereinstimmung. Wenn diese Methode der Trennung beider Alkaloide also wohl anwendbar erscheint, so lange es sich darum handelt, das Mengenverhältniss derselben in der Ipecacuanha-wurzel auf gewichtsanalytischem Wege zu ermitteln, so ist es leider nicht gelungen, die theilweise Zersetzung des Cephaëlins zu verhindern, um die titrimetrische Bestimmung zu ermöglichen.

Die aus den sehr zahlreichen Analysen FROMME's sich ergebenden Durchschnittszahlen sind folgende :

	Gehalt an Gesammt-Alkaloiden nach KELLER		Emetingehalt nach PAUL & COWNLEY		Cephaëlingehalt nach PAUL & COWNLEY		Aschegehalt
	gewogen %	titrirt %	gewogen %	titrirt %	gewogen %	titrirt %	%
Rio, brasilianische, **echte Mato Grosso**	2,846	2,733	2,026	1,982	0,824	0,495	3,34
» brasilianische, **Minas (Bahia)**	2,297	2,185	1,355	1,363	0,984	0,633	3,21
» cultivirte **Johore**	2,511	2,445	1,539	1,462	0,820	0,622	2,93
Carthagena oder **Columbia**	2,875	2,749	1,544	1,472	1,389	1,019	6,02

Alle diese Zahlen beziehen sich auf grössere Durchschnittsproben der naturellen Handelssorten, wie solche aus den jeweiligen grösseren Partien zusammengestellt wurden, und es ist bezüglich der Carthagena-Ipecacuanha zu erwähnen, dass bei den Prüfungen nur Partien in Betracht gezogen worden sind, welche sich ohne fremde Beimischungen und als bessere Handelssorten schon ihrem Aeusseren nach erwiesen haben. *Bezüglich des Gesammt-Alkaloidgehaltes nimmt die Carthagena-Ipecacuanha die erste, die echte Mato-Grosso-Rio die zweite, Johore die dritte und Bahia die letzte Stelle ein. Bezüglich des Emetingehaltes kommt die echte Rio-Mato-Grosso an erster, Carthagena an zweiter, Johore an dritter und Bahia an letzter Stelle. Hinsichtlich des Cephaëlingehaltes stehen sich die echte Rio-Mato-Grosso und Johore ziemlich gleich, Bahia enthält ca. 15 % und Carthagena ca. 50 % mehr als die vorerwähnten Ipecacuanha-sorten.* Der äusseren Form nach zeigen die Johore- und Bahia-Ipecacuanha mit der Mato-Grosso-Rio grosse Aehnlichkeit, resp. übertreffen dieselbe

durch sorgfältigere Reinigung und stengelfreiere Lieferung der Wurzeln bezüglich des Gesammt-Alkaloidgehaltes und speciell des Emetingehaltes stehen sie der letzteren aber durchaus nicht gleich und werden sie darin von der Carthagena-Ipecacuanha übertroffen, so dass diesen beiden neuen Rio-Sorten dem thatsächlichen Gehalt nach eigentlich kaum die Preise der Carthagena-Ipecacuanha zukommen und es unberechtigt ist, wenn dieselben nur ihrem schönen Aeusseren zu Liebe bezüglich des Preises, mit der echten Rio-Mato-Grosso auf eine Stufe gestellt werden.

2. Kurze Uebersicht über die bisherigen Beobachtungen, welche für das Krankenbett Bedeutung haben.

Bis zu welcher Zeit der Gebrauch der Brechwurzel als Arzneimittel bei den Eingeborenen zurückreicht, lässt sich nicht angeben. Zu ihrer therapeutischen Benutzung soll, wie unter den Indianern Brasiliens die Sage geht, der Waldhund Guara Veranlassung gegeben haben, welcher, wenn er zuviel salziges und unreines Wasser getrunken, eine beträchtliche Menge Ipecacuanhastengel kaue, worauf er das Wasser von sich gebe und gesunde. Wie es bei einem Mittel von unableugbar deutlichem Einfluss auf den Organismus in den Händen von Leuten ohne wissenschaftliche Kritik nicht zu verwundern ist, gilt die Wurzel den Eingeborenen noch heute als wahre Panacee; sie verwenden dieselbe « mit ausgezeichneten Erfolgen » bei *Diarrhöen* und *Ruhren,* bei *aussetzenden* wie bei *Gallen-* und *gastrischen Fiebern*, gegen *Krämpfe* und *zur Beförderung des Auswurfs bei Brustkrankheiten*. Ferner soll sie *Schwäche in den Eingeweiden heben* und « *dicke, zähe Säfte auflösen*. » Bei Vergiftungen durch *Schlangenbisse* nimmt der Verwundete 1—2 Unzen auf einmal, worauf er ebenso stark erbricht wie laxiert und mit dem nachfolgenden Schweiss gerettet wird; ein gleiches Verfahren wird gegen den *Biss eines tollen Hundes* empfohlen. Die bei allen mit der Wurzel behandelten Krankheiten verabfolgten Dosen sind nicht gering.

Das Bekanntwerden der Ipecacuanha in Europa ist zu den epochemachenden Daten in der Geschichte der älteren Materia medica zu zählen. Obgleich die neue Droge schon gegen die Mitte des siebzehnten Jahrhunderts durch Michaël Tristram unter dem Namen Igpecaya oder Pigaya erwähnt, ausführlicher 1649 von Piso beschrieben und zugleich empfohlen worden war, und obwohl Le Gras dieselbe 1672 auf seiner dritten Reise von Amerika nach Frankreich gebracht hatte, fand dieselbe hier doch erst 1686 durch den Kaufmann Grenier (Garnier) grössere Beachtung, welcher davon 150 Pfund aus Spanien bezogen und durch Vermittelung eines Arztes Afforty dem holländischen Arzte Johann Adrian Helvetius zum

gemeinsamen Verkaufe als Geheimmittel gegen Ruhr überliess. Als aber die günstigen Kurerfolge bei amtlicher Prüfung des Mittels im Hotel Dieu auf Veranlassung des Ministers Colbert und des Hofes, sowie 1688 bei dem Dauphin selbst dem Helvetius von Ludwig XIV, die königliche Belohnung von 1000 Louis d'or und der ferneren Verkauf des Mittels zuwiesen, offenbarte GRENIER, mit seinen Ansprüchen auf einen Teil jenes Preises unberücksichtigt gelassen, das Geheimnis auch anderen Aerzten. Dieser Vorgang nötigte den holländischen Arzt 1688 zur vollen Veröffentlichung des Geheimnisses. Nichtsdestoweniger gewann die Brechwurzel erst 1694 durch FRIEDRICH DECKERS, in Holland 1696 durch LEIBNITZ und bald darauf durch VALENTINI und WEDEL in Deutschland ihre gebührende Anerkennung. In England verbreitete HANS SLOANE ihren Gebrauch; doch versichert noch WALTHER HARRIS, dass die Wurzel schwer aufzutreiben sei und in den Offizinen unter ihrem Namen eine giftige Droge verkauft werde. Seine vorzüglichste Empfehlung genoss das Mittel gegen « Bauchflüsse » und Ruhren (« Ruhrwurz, radix antidysenterica »), vornehmlich behufs der Entfernung verdorbenen Unrats, ehe Entzündungen der Eingeweide sich einstellten. PISO bezeichnete dasselbe hier als sacra anchora, qua nullum praestantius ac tutius in plerisque alvi fluxibus cum vel sine sanguine compescendis natura excogitarit remedium. Auch DEGENER und JOHANN GEORG ZIMMERMANN rieten sowohl bei Gegenwart als auch unter Abwesenheit von Blutabgang zum frühzeitigen Gebrauch der Wurzel, so dass einige Mâle Brechen erfolgte. Inzwischen zog BACKER den Brechweinstein vor, während andere, wie JANSEN, die Verbindung der Brechwurzel mit gleichen Teilen Rhabarber am heilsamsten erklärten, in solcher Weise auch bei chronischen Durchfällen, besonders bei den zur Gewohnheit gewordenen Bauchflüssen der Kinder. Als Brechmittel verdrängte die Ipecacuanha die meisten ähnlich wirkenden Mittel. Ferner fand sie Verwendung bei « Gallenfiebern », Wechselfiebern, exanthematischen und anderen fieberhaften Erkrankungen; die Wechselfieber sollen sogar der neuen Droge in refracta dosi ebenso sicher gewichen sein wie der Chinarinde. Weitere Empfehlungen erstreckten sich auf Anwendung bei Hämorrhoidal- und Uterusblutungen, Blutharnen, Blutspeien, bei Krampfzuständen infolge von Menstruationsanomalien, bei Bauch- und Hautwassersucht, Icterus, Husten der verschiedensten Herkunft, Krampfasthma, hysterischen Anfällen, spastischem und Incarcerationsileus, Lungensucht, Diabetes mellitus, Cholera asiatica, Trismus, Hydrophobie, etc.

Wie aus Vorstehendem ersichtlich, war auch das Bekanntwerden der Brechwurzel in Europa und deren Anwendung am Krankenbett durch

europäische Aerzte zunächst nicht imstande, über die pharmakologischen Wirkungen der Ipecacuanha grössere Klarheit und Sicherheit zu schaffen: man war in den Kenntnissen über das neue Arzneimittel vorerst kaum weiter gekommen als die Eingeborenen. Es war darum ein gewaltiger Schritt vorwärts in dieser Richtung, als man sogleich nach Entdeckung des Emetin anfing, mit demselben Versuche am tierischen Organismus anzustellen. Ich habe es vorgezogen, die Versuche und deren Resultate nicht in rein zeitlicher Reihenfolge, sondern nach Wirkung auf Organe und Organsysteme geordnet aufzuführen, so zwar, dass innerhalb genannter Einteilung die geschichtliche Reihenfolge möglichst berücksichtigt blieb und das fürs Krankenbett Verwertbare betont wird.

A) Das uns hier Interessierende von den Tierversuchen.

aa) *Applicationsstelle.*

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanhaalkaloïde in den Bindehautsack haben schon bei einer Konzentration von 1 : 500 regelmässig heftige Entzündungen verursacht, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzten, und zwar wirkte in dieser Beziehung Cephaëlin heftiger als Emetin. Niemals konnte aber bei subkutaner Applikation an den Injektionsstellen eine nennenswerte Entzündung im subkutanen Gewebe gefunden werden (Lowin). Bei Applikation des Emetin per os entstand Salivation, angeblich durch lokale Einwirkung auf die Nerven in der Mundhöhle (Foulkrod, 1878).

bb) *Digestionsapparat.*

Dass die brechenerregende Wirkung der Brechwurzel den in ihr enthaltenen alkaloïdischen Bestandteilen zuzuschreiben ist, wurde unzweifelhaft festgestellt durch die Versuche von Magendie und Pelletier (1817), Schroff (1856) und Schuchardt (1858), und zwar konnte nach Verabfolgung der alkaloïdischen Substanz konstante Brechbewegungen beobachten Pécholier (1862), welche bei einer mit Emetininjektionen behandelten Katze, welcher zuvor beide N.N. vagi durchschnitten worden waren, ausblieben (Dyce Dyckworth, 1869), im Gegensatz zu späteren Versuchen, bei denen nach beiderseitiger N. vagus-Durchschneidung durch Emetin Erbrechen erfolgte, wenn auch später und weniger intensiv (D'Ornellas, 1873). Die Brechwirkung des Emetin wurde als eine reflektorische zu erklären versucht infolge lokaler Reizung der Magenschleimhaut durch das hier ausgeschiedene Emetin, da nach subkutaner oder intravenöser Injektion Emetin in dem Mageninhalt nachgewiesen

wurde (CHOUPPE, Polichronie, 1874), oder der betreffende Mageninhalt, Tauben beigebracht, Brechen erzeugte (D'ORNELLAS, 1873). Da vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphin, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen (D'ORNELLAS, 1873 : Erbrechen später und weniger intensiv, CHOUPPE, Polichronie, 1874), so wurde versucht, das Emetinerbrechen durch örtliche Einwirkung auf den Magen zu erklären (FOULKROD, 1878). Weitere Versuche stellten sich in Widerspruch zu der Behauptung PÉCHOLIER's, da sie zu dem Ergebnis kamen, dass die Brechwirkung des Emetin, besonders nach intravenöser Injektion des Mittels, keine absolut konstante sei; Versuche desselben Autors stellten fest, dass das Erbrechen nicht schneller erfolgte, wenn Emetin per os, als wenn es subkutan gegeben worden war. Das Erbrechen erfolgte ferner, je nach der Grösse der Dosis nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen. Bei einzelnen Tieren traten in den ersten Stadien breiige Stuhlentleerungen ein (PODWYSSOTZKI, 1879). Bei unmittelbarer Einführung von mit Galle gemischtem Ipecacuanhapulver in das Duodenum von Hunden fand stärkere Injektion der Schleimhaut, starke Schleim- und vermehrte Gallenabsonderung, jedoch keine Durchfälle RUTHERFORD. Die in dem Digestionskanal bei den Tierexperimenten gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen betreffend fanden bei Verabreichung des Emetin per os, subkutan oder intravenös eine Reizung des ganzen Magendarmkanals mit verschiedenen Graden von Entzündung MAGENDIE und PELLETIER (1817), SCHROFF (1856), SCHUCHARDT (1858), Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darms PÉCHOLIER (1862), Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut DYCE DYCKWORTH. Die charakteristischen Einwirkungen auf den Verdauungstraktus traten bei Darreichung des Emetin per os und subkutan in gleicher Intensität hervor; nur fehlten bei Aufnahme des Mittels per os sehr häufig die Darmaffektionen, weil das Emetin durch den Brechakt grösstenteils wieder entleert worden war. Die charakteristischen Magendarmaffektionen entzündlicher Natur traten immer erst auf nach 18—24 Stunden. Die Schleimhaut des Dünndarms, weniger die des Dickdarms, war bald leicht fleckig injiziert und katarrhalisch geschwollen, bald überall dunkelscharlachrot, mit locker sitzendem, schleimig-eitrigem Sekret bedeckt. Mikroskopisch zeigte der Darminhalt Massen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen. Diese Affektionen sollten durch die allgemeine Wirkung des Emetin auf das Nervensystem und die Zirkulation zustande kommen (PODWYSSOTZKI, 1879). Endlich fand eine Entzündung und Ecchymosierung der Schleimhäute des Digestionstraktus bei Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden

und zwar ohne nennenswerte Unterschiede zwischen der Wirkung des Emetin und des Cephaëlin LOWIN. — Gleichviel auf welche Art das Emetin gereicht worden war, stets wurde dasselbe unverändert resorbiert (FOULKROD, 1878).

cc) *Blut.*

Entsprechend der Erfahrungsthatsache, dass Alkaloidsalze von neutraler Reaktion an roten Blutkörperchen und aufgelöstem Hämoglobin meist keine Veränderungen hervorzubringen pflegen, konnte auch zunächst eine direkte Einwirkung des Emetin auf das Blut nicht nachgewiesen werden (FOULKROD 1878). Spätere Versuche kamen wenigstens zu dem Resultat, dass bei der Einwirkung von Emetin die Zusammensetzung der Blutgase sich wesentlich verändere, analog der Wirkung von Antimon und Arsen, indem die Menge der Kohlensäure bedeutend abnimmt bei ziemlich sich gleich bleibendem Sauerstoffgehalt, infolge einer Oxydationshemmung, indem durch schädigende Einwirkung auf die Zellen die Stoffwechselprodukte, der weiteren Zersetzung entzogen, alkalientziehend aufs Blut einwirken, womit immer eine Verminderung der Blutkohlensäure verbunden ist. (H. MEYER und FR. WILLIAMS 1880), und nicht lange nachher stellten Versuche fest, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden (R. FARQUHARSON 1883, 1889); desgleichen eine Reihe von Versuchen, angestellt an Katzen-, Kaninchen-, Ochsen-, Hammel- und Taubenblut, dass salzsaure Cephaëlinlösungen schwach, salzsaure Emetinlösungen noch schwächer hämolytisch, dagegen weder salzsaure Emetin-, noch salzsaure Cephaëlinlösungen umwandelnd auf Hämoglobin einwirken (LOWIN).

DD) *Kreislauf.*

Frequenzabnahme des Herzschlages durch Emetin fand PÉCHOLIER (1862). Grössere Gaben Emetin, subkutan oder intravenös gegeben, töteten durch Herzparalyse, und es sank der Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert, erst kurz vor dem Tode rasch ab (DYCE DYCKWORTH). Emetininjektionen bewirkten Verminderung des arteriellen Druckes durch Herzparalyse und anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung — erstere wahrscheinlich durch Paralysen der zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des N. vagus, letztere durch Herzparalyse (FOULKROD 1878). Das Froschherz wurde durch Emetin gelähmt: die Ventrikelkontraktionen wurden mehr peristaltisch, alsbald traten Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge ein, schliesslich blieb das ganze Herz in

einem ausgesprochen paralytisch-diastolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin beseitigt werden konnte. Dabei blieb unentschieden, ob die Herzlähmung durch Einwirkung auf die Ganglien oder die Muskulatur des Herzens zustande kam. Katzen wurden bei den Versuchen rasch schwach und fielen um; unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, verendeten Katzen, selbst bei viel kleineren Gaben, nach intravenöser statt subkutaner Vergiftung (PODWYSSOTZKI 1879). Versuche mit den beiden Alkaloiden, angestellt bei Froschherzen, teils am WILLIAMS'schen Durchströmungsapparat, teils an gefensterten Fröschen, ergaben für Emetin : bei Zusatz von Emetin zum Blute sank bei einer gewissen Konzentration die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens, zunächst stieg aber die vom Herzen geförderte Blutmenge durch Zunahme des Schlagvolumens, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung; ausserdem zeigten sich Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge. Bei weiterem Fortgang der Vergiftung nahm die Frequenz der Kontraktionen stärker ab als die Intensität derselben; schliesslich wurden die Schläge immer unregelmässiger, die Kontraktionen mehr peristaltisch, bisweilen folgten auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis endlich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhörten. Atropin hob die Wirkung nicht auf. Es musste also Emetin unter allen Umständen als Herzgift gelten mit gleichzeitig lähmender Wirkung auf die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens. Versuche derselben Art ergaben für Cephaëlin : die bis zum Eintritt der Wirkung erforderliche Dosis war grösser; bei einer Dosis, die 2 $^1/_2$ mal so gross war als bei Emetin sank die Intensität der Kontraktionen, während die Frequenz nur wenig sich veränderte. Bei längerer Einwirkung wurden die Kontraktionen immer oberflächlicher und das Schlagvolumen schliesslich = o bei nicht allzu geringer Frequenz der Herzschläge. Das Herz erholte sich nicht so leicht wie nach der Einwirkung von Emetin, wenn das vergiftete Blut durch reines ersetzt wurde. Atropin veränderte ebenfalls nichts an dem Zustand des Herzens. Das freigelegte Herz wurde aber schliesslich durch Cephaëlin ähnlich beeinflusst wie durch Emetin : unregelmässige Schlagfolge und bedeutende Herabsetzung der Schlagfrequenz; doch setzte die Wirkung nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Durch Vergiftung mit Emetin sowohl als mit Cephaëlin gingen Tiere wie Kaninchen, Igel, Meerschweinchen, Tauben und Hunde an Herzparalyse zu Grunde. Die absolut tötliche Dosis war für beide Alkaloide nicht wesentlich verschieden (LOWIN).

EE) *Respirationstraktus.*

Eine Abnahme der Atemfrequenz sah PÉCHOLIER (1862); desgleichen auch noch nach Vagusdurchschneidung FOULKROD (1878). Lungenaffektionen konnten nach Emetinvergiftungen zwar nicht, wohl aber nach Cephaëlinvergiftung in zwei Fällen (bestehend in Blutextravasaten) gefunden werden (LOWIN).

FF) *Nervensystem.*

Depression des zentralen Nervensystems bis zu Kollaps und Paralyse der sensitiven Nerven sah PÉCHOLIER (1862). Lokal appliziert machte Emetin allmählich Funktionsverlust der Nerven und war nach längerer Einwirkung des Mittels keine Rückkehr in den normalen Zustand mehr möglich. Bei direkter Einwirkung auf Gehirn und Rückenmarck zeigte sich keine Wirkung. Dagegen erzeugten Emetininjektionen durch Wirkung auf das Gehirn Schlaf und Coma (FOULKROD 1878).

GG) *Nervenmuskelsystem.*

Nach seinen Versuchen mit Emetin konstatierte *diminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire* sowie nach bereits vollkommener Reflexlähmung das Vorhandensein von noch schwachen Muskelzuckungen PÉCHOLIER (1862). Das Gesetz, dass alle Substanzen mit einer spezifisch emetischen Wirkung in naher Beziehung zu den quergestreiften Muskelfasern dadurch stehen, dass sie die Erregbarkeit derselben vernichten, fand ausser bei zahlreichen anderen organischen Giften auch durch einige Versuche mit Emetin bestätigt HARNACK (1869); ebenso fand nach Emetin die Muskelerregbarkeit herabgesetzt und eine eigentümliche Verlängerung der Zuckungskurve des Froschmuskels WEYLAND (1869). Für die nach Emetinvergiftung entstehenden Konvulsionen und die Aufhebung der Reflextätigkeit wurde der spinale Ursprung festgestellt; ferner ein Intaktbleiben der willkürlichen Muskeln, wenn auch deren Kontraktilität durch direkte Berührung mit der Alkaloïdlösung vernichtet ward. Eine Wirkung auf die Pupillen fehlte (FOULKROD 1878).

Im Laufe von $^1/_2$—1 $^1/_2$ Stunden entstand bei Fröschen eine allgemeine Paralyse ohne irgend welche Reizerscheinungen, bestehend in Abnahme der willkürlichen Bewegungen bis zum schliesslichen Verschwinden derselben, auch trotz der intensivsten äusseren Reize; dasselbe Bild trat bei Reflexfröschen auf, ein Beweis, dass die Lähmung das Rückenmark betraf. Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung wichen durchaus nicht vom normalen Zuckungsverlauf ab

(PODWYSSOTZKI). Letzteres Resultat stellte die muskellähmende Wirkung des Emetin in Frage und drohte das oben angeführte Gesetz umzustossen, bis durch eine Reihe von Versuchen mit Emetin PODWYSSOTZKI und (VON MERCK) unter geeigneten Versuchsanordnungen sicher gestellt wurde, dass zwar kleine Dosen keine Muskelwirkung besitzen, grosse Dosen aber die Muskelkurve schädigen, und zwar in der Weise des Bleis (KOBERT 1882). An Rana esculenta gemachte Versuche zeigten, dass die Wirkung des Cephaëlin von der des Emetin nur ganz unbedeutend abweicht. Die periphere Einwirkung verschieden konzentrierter Lösungen auf isolierte Froschnervenmuskelpräparate war für Emetin und Cephaëlin weder auf Nervenmuskelpräparate noch auf motorische Nerven allein eine erhebliche (LOWIN).

HH) *Temperatur*-

abnahme in der Mundhöhle und im Ohr bei gleichzeitiger geringer Steigerung in recto infolge von Hyperämie fand PÉCHOLIER (1862).

II) *Ausscheidung.*

Die Angabe, dass Emetin unverändert durch die Nieren und die Magendarmschleimhaut abgeschieden werde (FOULKROD 1878), wurde in Frage gestellt durch zahlreiche Versuche, bei denen niemals weder im Erbrochenen noch im Darminhalt, selbst nicht einmal im Harn Emetin nachgewiesen werden konnte (PODWYSSOTZKI 1879). Ebenso konnte keines der beiden Alkaloïde im Harn von Warmblütern mit Bestimmtheit nachgewiesen werden von LOWIN, dem es ebensowenig wie seinen Vorgängern gelang, mit absoluter Sicherheit überhaupt einen Weg nachzuweisen, auf welchem die Alkaloïde aus dem Organismus ausgeschieden werden, da eine einwandsfreie Bestimmungsmethode der beiden Alkaloïde noch nicht existiert. Auf eine Ausscheidung durch die Nieren weist allerdings die Tatsache hin, dass, gleichviel, wie Emetin gegeben worden war, das Mittel Albuminurie verursachte — auch war die Leber zuckerhaltig — (FOULKROD 1878).

Ebenso fand bei seinen Versuchen an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden die Nieren von beiden Alkaloïden, stärker allerdings von Cephaëlin als von Emetin angegriffen LOWIN.

KK) *Vergleich zwischen der Wirkung von Emetin und Cephaëlin.*

Beide Substanzen (als salzsaure Salze) zeigten qualitativ im wesentlichen die gleiche Wirkung : beide waren in hohem Grade emetisch,

quantitativ aber das Emetin nur 1/2 mal so emetisch als Cephaëlin, dessen nausea doppelt so gross war, als die von Emetin (WILD, 1895).

Salzsaure Emetinlösungen wirkten schwächer hämolytisch als salzsaure Cephaëlinlösungen. Am freigelegten Froschherz setzte die Wirkung bei Cephaëlin nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Bei Durchströmungsversuchen wirkte das Emetin schon in 2 1/2 mal schwächerer Konzentration. Bei Emetin sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens gradatim entsprechend der Ganglienlähmung; aber es steigt zunächst die geförderte Blutmenge infolge von Zunahme des Pulsvolumens (wie bei Digitaliswirkung). Bei Cephaëlin wird die Schlagfrequenz wenig alteriert, dagegen sinkt von Anfang an die Intensität der Kontraktionen, bis das Pulsvolumen zuletzt = 0 wird. Bei Erneuerung des Blutes erholt sich das Herz leichter nach Emetin- als nach Cephaëlinvergiftung. In den Konjunktivalsack gebracht setzt Cephaëlin eine intensivere Reizung als Emetin. Beide Gifte töteten durch Herzparalyse; die tötliche Gabe wurde für Emetin auf 0,057 gr., für Cephaëlin auf 0,032 gr pro Kilogramm des Versuchstieres berechnet. Beide Substanzen bewirkten fast gleiche Veränderungen der inneren Organe; nur waren die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. Lungenaffektionen wurden nach Emetinvergiftung nicht beobachtet, dagegen konnten bei Cephaëlin-vergifteten Tieren 2 mal Lungenblutextravasate nachgewiesen werden. Auch die Nieren wurden von Cephaëlin mehr angegriffen, während die Entzündung des Digestionstraktus keine nennenswerten Unterschiede zeigte. Cephaëlin wirkte emetisch bedeutend stärker, so dass dieser Unterschied sogar bei Verwendung der Extrakte der Emetin-reicheren Rioipecacuanha beziehungsweise der Cephaëlin-reicheren Carthagenaipecacuanha ganz deutlich war (LOWIN).

Durch diese zahlreichen und eingehenden, wenn schon in manchen Punkten sich widersprechenden Tierversuche war nun wenigstens ein fester Boden geschaffen für weitere Versuche am Krankenbette und etwaigen solchen eine sichere Richtung, nach welcher hin dieselben sich zu bewegen hatten, gegeben worden. Von den pharmakologischen beziehungsweise therapeutischen Wirkungen der Ipecacuanhapräparate auf Menschen seien nun im Nachstehenden alle, soweit dieselben als einigermassen richtig und plausibel sich bis in unsere Zeit herein Anerkennung und Geltung bewahrt haben, angeführt, in derselben Uebersicht wie die Tierexperimente.

B) DAS UNS HIER INTERESSIERENDE VON DEN BISHERIGEN VERSUCHEN AN MENSCHEN.

AA) *Applicationsstelle.*

Nach BINZ wirkt das wirksame Prinzip der Ipecacuanha reizend auf menschliche Gewebe : sehen wir nach, in wie weit darüber Erfahrungen und Beobachtungen an den einzelnen Organen vorliegen. Dass Ipecacuanha, in Form von Pulverstaub in die Augen gelangt, daselbst reizend wirkt, ist eine vielfältig beobachtete Thatsache. THAMHAYN sah sogar dabei eine Neuralgie mit vorübergehendem Aufgehobensein des Sehvermögens sich entwickeln. Bei den Apothekern ist diese Reizwirkung so gefürchtet, dass sich dieselben bei intensiverer Bechäftigung mit Ipecacuanhastaub das ganze Gesicht davor schützen; denn auch die äussere Haut wird durch stärkere Einwirkung von Ipecacuanha stark gereizt : Salben aus Ipecacuanhapulver, wiederholt auf dieselbe Hautstelle appliziert, bewirken zunächst Erythem, und schliesslich kleine, in Gruppen gestellte, stark brennende und juckende Pusteln mit einem grossen, roten Hofe, und zunächst keine Narbenbildung; nur bei sehr starker und langdauernder Anwendung wird auch die Lederhaut geschwürig, wonach sich dann allerdings Narben bilden. Auch auf Wundflächen und der Präputialschleimhaut wurde starke Irritation beobachtet. Emetin verursachte auf der Mund- und Zungenschleimhaut heftig brennende Empfindung sowie vermehrte Sekretion der Mund- und Speicheldrüsen, in den fauces aber lästige Beschwerden, wie Würgen etc. Ueber die reizende Wirkung auf andere Organe siehe das Weitere.

BB) *Magendarmkanal.*

Der von verschiedenen Beobachtern empfohlene Nutzen sehr kleiner Dosen von Ipecacuanha bei darniederliegendem Appetit und Dyspepsie, bedingt durch Anregung der Sekretion der Schleimhaut sowie der Bewegungen des Magens, wird von vielen anderen sehr bezweifelt, da sie im Gegenteil, besonders bei fortgesetztem Gebrauche Schwinden der Esslust, belegte Zunge, Druck und Unbehagen im Magen verbunden mit Angstgefühl, überhaupt Verdauungsstörungen eintreten sahen. Allgemein bekannt und anerkannt ist von Ipecacuanha beziehungsweise von Emetin deren brechenerregende Wirkung, welcher ein stark ausgesprochenes Stadium von Nausea mit dem geläufigen Symptomenkomplex vorausgehen soll. Aber schon darüber gehen die Ansichten auseinander, ob die Ipecacuanha ein wirklich sicheres und zuverlässiges Brechmittel ist. Während die einen gerade diese Eigenschaft des Mittels rühmend hervorheben,

weisen die anderen, um die gegenteilige Behauptung zu stützen, auf die übliche Verordnung der Brechwurzel mit Brechweinstein zusammen hin, sowie auf die innerhalb weiter Grenzen gelegene emetische Quantität (0,1—2,0 gr.). Dass diese Unterschiede, wenigstens zu einem Teil, bedingt sind durch den verschiedenen Gehalt der Wurzel an den wirksamen Substanzen, wird schon dadurch wahrscheinlich, dass die für Emetin angegebene brechenerregende Dosis sich innerhalb engerer Grenzen hält (0,004—0,01 gr.). Das Erbrechen selbst wird angegeben als leicht und ohne Würgen vor sich gehend, nur 1—2 mal erfolgend, obschon manche auch von anhaltendem Erbrechen berichten. Der Brechakt soll begleitet sein von vermehrter Sekretion des Pankreas, der Leber und des Duodenums, und das Abgesonderte gleichzeitig mit dem Mageninhalt hinausbefördert werden. Das Zustandekommen des Erbrechens erklärt man sich durch eine Reizung der Magenschleimhaut, sei es nun, dass die wirksamen reizenden Bestandteile direkt auf die Schleimhaut appliziert, oder bei Verabreichung der Substanzen auf einem anderen Wege als per os auf der Schleimhaut wieder ausgeschieden werden. Die beim Brechakt überhaupt unerwünschten Nebenerscheinungen, wie Kollaps, Durchfälle und sonstige Verdauungsstörungen sollen weniger ausgesprochen sein als bei anderen Brechmitteln, weshalb Ipecacuanha von jeher bei Kindern, Greisen und anderen schwächlichen Individuen bevorzugt wurde. Dass die Wirkung auch danach verschieden sei, ob man eine einzige grössere Gabe oder aber wiederholte, zeitlich verteilte, kleinere Gaben reichte, wurde ebenfalls behauptet, indem im ersteren Falle sehr rasch und sicher Erbrechen erfolge, im letzteren aber das Erbrechen später eintrete, die Uebelkeit andauernder und die Absonderungen des Magens und der Leber stärker vermehrt seien, Unterschiede, welche zum Teil wohl selbstverständlich sind. Dass die wirksamen Bestandteile der Brechwurz ausser Erbrechen auch Darmentleerungen herbeizuführen vermögen, wird so ziemlich allerseits zugestanden; ebenso sind wohl die meisten darüber einig, dass Durchfall eher nach Emetin als nach Brechwurzel erfolge und erklären diesen Unterschied in der Wirkung durch den Gehalt der Droge an Ipecacuanhasäure, durch welche die abführende Wirkung des Emetin kompensiert werde. Genannte Wirkung auf den Darm sei stärker nach öfter wiederholten, kleineren Gaben, die ohne Erbrechen zu veranlassen, in den Darm gelangen, wie umgekehrt die peristaltische Wirkung auf den Darm um so mehr ausbleiben wird, je mehr von der wirksamen Substanz durch den Brechakt vorher entleert wurde. Neigung zu Obstipation soll nach wiederholter Anwendung der Ipecacuanha nicht

zurückbleiben wie bei verschiedenen anderen Abführmitteln. Die abführende Wirkung erklärt man sich ebenso wie das Erbrechen durch Reizung der Schleimhaut und reflektorisch auf der Bahn des Darm- beziehungsweise Magenvagus zustande kommend. Die sekretionsvermehrende Wirkung der Ipecacuanha auf die Darmschleimhaut, die allerdings mehr nach Analogie des Tierexperimentes als auf Grund von wirklichen Beobachtungen am Menschen angenommen wird, wurde angewandt bei darniederliegender Verdauung, sowie gegen die verschiedensten Folgesymptome von Verdauungsstörungen. Wir kommen zu der Wirkung, welcher die Ipecacuanha ihr Bekanntwerden in Europa und ihren Namen « Ruhrwurzel » verdankt. Vielfachem Wechsel sind die Ansichten über diese antidysenterische Wirkung unterworfen gewesen. Während die Mehrzahl der Beobachter nur bei leichten Fällen in den späteren Stadien dem Mittel eine Wirkung zugestand, ist dasselbe in neuerer Zeit wieder auf das lebhafteste von verschiedenen Seiten empfohlen worden, und zwar für die chronischen Formen von Ruhr; besonders die Ruhr der Tropen soll, günstig auf Ipecacuanha reagieren. Der therapeutische Nutzen bei Tropenruhr lässt sich in Wirklichkeit auch nicht leugnen; das zeigen die Resultate in Indien : in Madras war die Sterblichkeit der Dysenteriefälle gewöhnlich 71 ‰; unter der Behandlung mit Ipecacuanha wurde sie auf 13 ‰ reduziert und in Bengalen fiel sie von 80,2 ‰ auf 28,8 ‰. Viel weniger, grossen Teils sogar garnicht durch die Ipecacuanhatherapie beeinflusst wird dagegen die einheimische Ruhr. Vielleicht, dass dieser Unterschied im Erfolg bedingt ist durch die verschiedene Aetiologie der Dysenterie : die Tropendysenterie wird meist durch Amöben, die einheimische gewöhnlich durch spezifische Bazillen verursacht. Von den Versuchen, die Heilerfolge der Ipecacuanha bei Ruhr experimentell aufzuklären, sind die von KIMURA die wichtigsten, da er allein mit chemisch reiner Ipecacuanhasäure arbeitete. Er zeigte, dass diese Säure auf die Bazillen der Dysenterie nicht wirkt. Eine Prüfung der Säure auf die Amöben der Dysenterie steht leider noch aus. Nach HUSEMANN ist die Ipecacuanhasäure die Ursache, warum nach Darreichung der Brechwurzel viel seltener Durchfälle eintreten als nach Emetin. In gewisser Analogie mit der Verabreichung bei Dysenterie gab man Ipecacuanha auch bei Cholera, und bei Typhus abdominalis, im Beginn gegeben, sollte das Mittel denselben coupieren, ihm einen gelinderen Verlauf geben und eine frühzeitige Krisis herbeiführen; in den ersten drei Tagen dieser Krankheit die vollkommensten Beweise seiner Wirksamkeit liefernd, sollte letztere um so mehr abnehmen, je später das Mittel gegeben. Auch Darmkatarrhe

verschiedenster Herkunft behandelte man mit Ipecacuanha : alles dies, inwieweit mit Recht, soll dahingestellt bleiben.

cc) *Blut.*

Ueber eine Einwirkung irgend welcher Art auf dasselbe existieren keinerlei Beobachtungen. Dagegen wurden unserem Mittel blutstillende Eigenschaften zugeschrieben, die allerdings vielfach bestritten wurden und bisher noch keine befriedigenden Erklärungsversuche fanden. Weniger spärlich sind die Angaben über die Einwirkung auf den

DD) *Blutkreislauf.*

Wenn auch seltener als bei anderen Brechmitteln, konnte doch oft genug auch nach Ipecacuanhamedikation Kollaps beobachtet werden. Es lag nahe, das Zustandekommen desselben nicht so fast als eine spezifische Wirkung des Mittels, denn vielmehr als eine Folge des Brechaktes anzusehen, bedingt durch Druck auf die Aorta infolge von Kontraktion des Zwerchfells. Es war daher überraschend, als TURNBULL übereinstimmend mit NAUMANN u. a. beobachtet haben wollte, dass bei Applikation von Ipecacuanhapulver auf die von Epidermis entblösste Haut die Pulsfrequenz abnehme. An 6 gesunden Männern, welche alle 15 Minuten 0,6 gr. Ipecacuanhapulver nahmen, konstatierte ACKERMANN ein Schwanken der Pulsfrequenz mit vorwiegender Neigung zum Sinken bis zum Eintritt der Nausea, mit Eintreten der Nausea schnelle Zunahme der Frequenz bis zu bedeutender Höhe, um mit dem ersten oder zweiten Erbrechen den Höhe- und Wendepunkt zu erreichen; endlich, nach vollendetem Erbrechen abermaliges Absinken der Frequenz, welches bis zum Ende der nausea schnell, später allmählich erfolgte, so dass die Pulszahl zum Schluss der Beobachtung etwas niedriger war, als beim Beginn derselben. Dabei war der Puls durchgängig um so kleiner, je höher, um so voller, je tiefer seine Frequenz sich bewegte. — Nächst der brechenerregenden und antidysenterischen Wirkung der Ipecacuanha ist am meisten bekannt deren Einfluss auf den

EE) *Respirationstraktus.*

Das Hauptkontingent zu Beobachtungen in dieser Beziehung stellten neben Kranken von jeher Pharmazeuten, die sich mit Verarbeiten der Wurzel zu befassen hatten und dabei deren Staub einatmeten. Die dabei entstehenden Symptome werden beinahe durchweg übereinstimmend angegeben als : Niesen, Schnupfen, Heiserkeit, Kitzeln und Hustenreiz bis zum förmlichen Krampfhusten, Gefühl von Zusammenschnüren in den

oberen Luftwegen, Beklemmung, Dyspnoë, asthmatische Zustände, schwerstes Suffokationsgefühl. Dieser Zustand dauerte bald kürzer, bald länger (bis mehrere Tage), und besserte sich meistens unter reichlicher Expektoration. Von einigen Seiten wurde behauptet, dass es sich in diesen Zuständen um eine bis zu bronchitis capillaris cruposa vorgeschrittene Reizung und Entzündung der feineren Luftwege handle, da wiederholt weissen Würmern gleichende, den Abbruck der feineren bronchi darstellende Sputa, ebenfalls unter Nachlass der Erstickungserscheinungen ausgeworfen wurden. (Eigenbeobachtung von ROBERTSON.) Nebenwirkungen auf die Digestions- und Kreislaufsorgane von der oben beschriebenen Art kamen auch bei dieser Aufnahme des Mittels in den Körper vor. Der allgemein geltende Lehrsatz, dass Brechmittel in refracta dosi expektorierend wirken, zusammen mit dem oft beobachteten Zustandekommen einer zum Teil recht starken Expektoration nach Einatmung von Ipecacuanhastaub führte dazu, unser Mittel unter die Expektorantien des Arzneischatzes einzureihen. NOTHNAGEL-ROSSBACH denken sich diese expektorierende Eigenschaft in einfachster Weise so, dass das innerlich angewandte Mittel durch Reizung der Schleimhaut der Lungenluftwege Husten errege und dadurch zum Aushusten anrege. Besonders wenn bei Katarrhen der Respirationsorgane die Schleimhaut trocken und mit zähem Sekret bedeckt ist, soll nach anderen durch Ipecacuanha eine Verflüssigung des Sekrets angeregt werden, infolgedessen die Spannung nachlassen, der Hustenreiz sich mildern, der Auswurf reichlicher und bequemer aufsteigen soll. Eine noch andere Erklärung der Wirksamkeit der Ipecacuanha bei Katarrhen der Respirationsorgane geht davon aus, dass das Mittel die Fähigkeit besitze, die peripheren sensiblen Nerven minder erregbar zu machen und dadurch die von der erkrankten Schleimhaut ausgehenden, reflektorisch eine Verschlimmerung der Entzündung setzenden Reize an Intensität und Zahl zu beschränken. Bei Keuchhusten stand die Brechwurzel früher in dem Rufe eines Abortivmittels. Noch in neuester Zeit wurde Ipecacuanha angewandt zur Behandlung der Pneumonie nach der Methode von DREYFUS-BRISAC, die darauf hinausläuft, die Lungen zu entlasten (décongestionner), um dieselben zu befähigen, der Infektion Herr zu werden. PERREAU berichtet über 41 systematisch derart « mit gutem Erfolg » behandelte Fälle. Besonders, wenn die Krankheit von Anfang an mit Ipecacuanha behandelt wurde, sah PERREAU « gute » Erfolge, wie Verminderung der Dyspnoë und des Schmerzes, Vermehrung und Erleichterung der Expektoration, Verschwinden der rubiginösen Farbe des Auswurfs, Sinken der Temperatur. Emetin eignete sich bei genannten

Versuchen besser als Cephaëlin. Kranke mit bemerkenswerten Defekten im Digestionstraktus und ausgesprochenen Herzfehlern waren für die Behandlung nicht geeignet. Wie viel von den günstigen Symptomen bei den genannten Untersuchungen als Wirkung der Ipecacuanhaalkaloide anzusehen ist, darüber lässt sich hier nicht aburteilen. Aber auch im günstigsten Falle sind die Erfolge teuer genug erkauft durch die schädigenden Nebenwirkungen auf den Verdauungsapparat und besonders aufs Herz, von welch letzterem ja gerade bei der Pneumonie so viel, in vielen Fällen sogar alles abhängt. Die Respiration wurde bei den schon erwähnten Versuchen ACKERMANNS im allgemeinen zu derselben Zeit frequenter wie der Puls oder aber weniger frequent; sie stieg aber verhältnissmässig nie so hoch wie die Pulsfrequenz. — Die Wirkung auf das

FF) *Nervensystem*,

soweit eine solche überhaupt beobachtet wurde, wird als eine herabstimmende angegeben, sich äussernd in Gähnen, Schläfrigkeit, Beruhigung bei Krämpfezuständen verschiedener Art, und zwar soll die beruhigende Wirkung nur der Wurzel zukommen, nicht dem Emetin; besonders bei Krampfwehen findet Ipecacuanha ja heutzutage noch ziemlich verbreitete Anwendung in Form des bekannten pulvis Doweri (Ipecacuanhae opiatus). Allerdings berichtet STRUMPF von der Frau eines Apothekers, bei welcher das in ihrer Nähe vorgenommene Einschütten von Ipecacuanhapulver Zuckungen hervorrief, welche gegen acht Tage andauerten. Warum sollten dieselben aber nicht einfach hysterischer Natur gewesen sein können, eine Vermutung, die schon durch die lange Dauer der Krämpfe nahe gelegt wird! — Die

GG) *Temperatur*

verhält sich nach ACKERMANN bei Ipecacuanhagebrauch im wesentlichen ebenso, wie unter normalen Verhältnissen, während nach DUMÉRIL, LECOINTE und DEMARQUAY nauseose Dosen ein geringes Sinken, Dosen von 1,8 Gramm der Wurzel aber ein Ansteigen der Körperwärme um 1—2° bedingten. — Von der

HH) *Ausscheidung*

der Ipecacuanhaalkaloide und eine etwa damit verbundene Wirkung auf drüsige Organe ist nichts bekannt. Nur wurde von einigen eine Anregung der Hauttätigkeit und Schweissbildung hervorgehoben und darum die Ipecacuanha bei unkomplizierten Erkältungszuständen der verschiedensten Art empfohlen und angewendet.

Dass wiederholt gerade auch bei Ipecacuanha Idiosynkrasie beobachtet werden konnte, sei nur kurz erwähnt.

Als Gegengifte bei einer etwaigen Ipecacuanhavergiftung werden von STRUMPF angegeben gerbstoffhaltige Arzneien, indem Gerbsäuren mit Emetin unlösliche Verbindungen eingehen.

Eine Besprechung der Indikationen, welche sich aus den angeführten, bisherigen Beobachtungen an Menschen für die Anwendung der Ipecacuanha in der Praxis ergeben, in einem besonderen Kapitel unterblieb, weil das hierüber zu Erörternde grösstenteils im Vorhergehenden schon enthalten ist.

3. Eigene Beobachtungen an Menschen.

Die im Vorhergehenden zusammengestellten Beobachtungen und Erfahrungen über die Wirkungen der Brechwurzel und ihrer Bestandteile an Menschen sind im Laufe der Zeit mehr oder weniger gelegentlich und im einzelnen gewonnen, aufgezeichnet und auf die Weise gesammelt worden; systematische und methodische Untersuchungen an Menschen zum Zwecke einer genauen und sicheren Erkenntnis der Wirkungen existieren nur hinsichtlich der Wirksamkeit der Ipecacuanha beziehungsweise der Ipecacuanhasäure bei Dysenterie, sowie der Einwirkung der Brechwurzel und deren alkaloidischen Substanzen auf Puls, Respiration und Temperatur in Form einer Dissertation von ACKERMANN (Rostock, 1856). Mit den einzelnen, von einander getrennten Alkaloiden, die erst 1894 rein dargestellt worden waren, machte meines Wissens solcherlei Versuche bisher nur PERREAU. Gerade diese Lücke möchte ich ausfüllen.

So sehr es nun im Interesse einer genaueren Dosierung und vielleicht überhaupt einer rationnelleren Medikation gelegen wäre, statt der Brechwurzel deren beide Alkaloide Cephaëlin und Emetin, oder vielleicht nur eines derselben in die Praxis einzuführen, so steht diesem Wunsche doch hindernd im Wege einmal die leichte Zersetzlichkeit beider Alkaloide, sodann, wenigstens vorerst, deren hoher Preis(1), so dass die nachfolgenden Versuche, soweit dieselben überhaupt zu einem Resultate kommen, zunächst mehr theoretisches als praktisches Interesse bieten. Wenn ich dabei weit hinter dem zurückgeblieben bin, was sich überhaupt hätte erreichen lassen und ich selbst zuerst mir vorgenommen hatte, bitte ich das durch die ungünstigen äusseren Verhältnisse zu entschuldigen,

(1) Die beiden Alkaloïde kosten bei MERCK (hergestellt nach Dr PAUL) à 1 Gramm: das Emetinum hydrochloric. 4,50 M., das Cephaëlinum hydrochloric. 9,00 M.

nicht in letzter Linie auch durch das Krankenmaterial (Volkslungenheilstätte, nachher Provinzialirrenanstalt), welches sich ausserdem nur insoweit zu Versuchszwecken hergeben wollte, als keine subjektiv unangenehmen Wirkungen von den Mitteln bekannt waren. Bei sämtlichen, in der Heilstätte befindlichen Lungenkranken liess ich zunächst mehrere Wochen vor Beginn der Versuche stets genau die Tagesmenge des Auswurfs nach dem von jedem Patienten jederzeit mit sich zu führenden und einzig und allein zur vorläufigen Beseitigung des Auswurfs zu benützenden, von 10 zu 10 c.c. graduierten DETTWEILER'schen Taschenspuckfläschchen bestimmen und für jeden Tag auf dem Rande der Temperaturkarte eintragen. Nach Ablauf der genannten Zeit wurden diejenigen Temperaturkarten, auf welchen während der ganzen Zeit die Tagesmenge des Auswurfs als = 0 oder sich gleich bleibend angegeben war, gesammelt und von den Eigentümern der Karten nur diejenigen berücksichtigt, deren krankhafter Lungenbefund ein möglichst vorgeschrittener war, also dem Stadium II und III der bei uns gebräuchlichen Einteilung TURBANS entsprach. Bei dieser Auslese leitete mich der Gedanke, dass, wenn überhaupt, so am ehesten bei längere Zeit vorher gänzlich fehlendem oder quantitativ sich konstant gebliebenem Auswurf und möglichst weit vorgeschrittener Erkrankung eine womöglich zahlenmässig nachweisbare expektorierende Wirkung der Alkaloide festzustellen sei. Hatte ich doch oft genug Gelegenheit gehabt, zu beobachten, wie unter solchen Verhältnissen bei Behandlung mit Neutuberkulin KOCH Auswurf überhaupt erst zustande kam, oder die bisherige Menge desselben beträchtlich vermehrt wurde, so schon bei Patienten mit verhältnismässig geringem bis kaum nachweisbarem Lungenkatarrh, besonders aber bei Leuten mit weiter vorgeschrittener Erkrankung. Letztere Beobachtung machte ich auch bei einzelnen Kranken, welche vor (gegen meine Absicht) oder nach den bei denselben mit den Ipecacuanhaalkaloiden angestellten Versuchen mit Neutuberkulin KOCH behandelt wurden. Dass die mit Cephaëlin und Emetin behandelten Patienten gleichzeitig anderweitig medikamentös nicht behandelt, beziehungsweise entgegen meiner Absicht doch medikamentös behandelte von den Versuchen ausgeschlossen wurden, ist selbstverständlich. Unter den nach Massgabe des Auswurfs und des Lungenbefundes ausgesuchten Leuten berücksichtigte ich endlich nur solche, von deren Intelligenz und Willfährigkeit für die Versuchsresultate und deren Zuverlässigkeit am meisten zu erhoffen war. Den nach diesen Gesichtspunkten ausgesuchten Kranken teilte ich sodann mit, dass ich beabsichtige, an ihnen Versuche anzustellen mit den beiden chemisch reinen, wirksamen

Bestandteilen eines Arzneimittels, welches heute noch in der Mehrzahl der Fälle verordnet werde, bei denen es darauf ankomme, auf Husten und Auswurf einzuwirken; *dass ich auf niemanden irgend welchen Zwang oder Druck ausübe, sondern es gänzlich dem freien Willen eines jeden überlasse, an den Versuchen sich zu beteiligen oder nicht;* dass aber im Falle der Beteiligung alles darauf ankomme, genau auf alle, wenn scheinbar auch noch so geringfügigen Veränderungen am eigenen Körper und im Befinden zu achten und sich in den Aussagen und der Berichterstattung darüber ja nicht gegenseitig beeinflussen zu lassen.

A) Versuche mit Eingabe von Emetin.

Es ergab sich schliesslich die Zahl von 18 Versuchspatienten, die zunächst jeden Tag 3 mal, morgens, mittags und abends antreten mussten, damit ich jedesmal jedem derselben eigenhändig aus ein und demselben Tropfglas von ein und derselben wässerigen 1 $^0/_0$-igen, frisch bereiteten Emetinlösung eine von Dosis zu Dosis gewöhnlich um 1 Tropfen solange, bis zu unangenehme subjektive Empfindungen eintraten, steigende Anzahl von Tropfen in 15 bis 20 c.c. Wasser verabreichen konnte. Bei diesem Vorgehen hatte ich die sicherste Garantie, nicht nur, dass die Tropfen auch wirklich eingenommen wurden, sondern auch dass die Dosierung eine möglichst korrekte und gleichmässige war; ausserdem befanden sich bei diesem Massenverfahren alle Patienten möglichst unter denselben äusseren Verhältnissen (der Witterung etc.). Vor jeder folgenden Verabreichung der Tropfen wurde jeder Kranke allein über die etwa an sich verspürten und überhaupt in Frage kommenden Wirkung examiniert, *wobei aber durch möglichst weit gefasste Fragestellung ein etwaiges « Hineinfragen » einer speziellen Wirkung vermieden wurde*, und die Angabe in ein für jeden Patienten besonderes, für alle etwaigen Detailwirkungen rubriziertes Schema eingetragen. Die geringste als Einzeldosis gegebene Tropfenzahl(1) war 3, die höchste 11, wie nachstehende Tabelle zeigt. Es wurden nämlich verabfolgt :

Im	ganzen	2	mal	je	11	Tropfen	bei	zus.	2	Pat.	—	ohne	Erfolg	1	mal	bei	zus.	1	Pat.
»	»	6	»	»	8	»	»	»	5	»	—	»	»	3	»	»	»	3	»
»	»	7	»	»	10	»	»	»	3	»	—	»	»	0	»	»	»	0	»
»	»	9	»	»	9	»	»	»	5	»	—	»	»	2	»	»	»	1	»

(1) Bei dem zu den Versuchen benutzten Tropfglas waren 10 c.c. destillierten Wassers = 125 Tropfen; daraus resultiert der Gehalt eines Tropfens einer 1 $^0/_0$ Lösung als $^1/_{1250}$ Gramm oder 0,8 mgr. Emetin (beziehungsweise Cephaëlin). Beide Alkaloide wurden in Form ihrer salzsauren Salze verwendet.

Im	ganzen	11	mal	je	7	Tropfen	bei	zus.	8	Pat.	—	ohne Erfolg	4	mal	bei	zus.	4	Pat.
»	»	16	»	»	3	»	»	»	10	»	—	»	»	4	»	»	»	4	»
»	»	18	»	»	4	»	»	»	9	»	—	»	»	1	»	»	»	1	»
»	»	28	»	»	6	»	»	»	14	»	—	»	»	3	»	»	»	3	»
»	»	50	»	»	5	»	»	»	18	»	—	»	»	17	»	»	»	12	»

Sonach wurde eine Wirkung nur verspürt :

1	mal	nach	je	11	Tropfen	von	zus.	1	Pat.
3	»	»	»	8	»	»	»	3	»
7	»	»	»	10	»	»	»	3	»
7	»	»	»	9	»	»	»	4	»
7	»	»	»	7	»	»	»	5	»
12	»	»	»	3	»	»	»	6	»
17	»	»	»	4	»	»	»	9	»
25	»	»	»	6	»	»	»	11	»
33	»	»	»	5	»	»	»	14	»
112	mal					von		17	Pat.

In diesen 112 Fällen wurden im ganzen 636 Tropfen abgegeben; *daraus resultiert als wirksame Durchschnittstropfenzahl 5,678, entsprechend 4,5 mgr. Alkaloid*. Letztere Zahl gibt einigermassen eine Anschauung davon, welche Dosis im Durchschnitt, beziehungsweise im einzelnen nötig war, um eine ganz deutliche Emetinwirkung zu bekommen bei tunlicher Vermeidung zu unangenehmer subjektiver Erscheinungen, wie Uebelkeit oder sogar Erbrechen, in welcher Absicht stets bei der Dosierung vorgegangen wurde. Nach der geringsten Einzelgabe von 3 Tropfen, gegeben mit Erfolg in 12 Fällen bei zusammen 6 Patienten, wurde von letzteren angegeben :

9 mal *Kitzeln und Kratzen im Hals,*
7 » Druck in der Magengegend,
6 » Aufstossen,
6 » *Hustenreiz,*
5 » Uebelkeit (1 mal sich steigernd bis zu Brechreiz),
5 » Kopfschmerzen,
3 » Brennen in der Mund- und Rachenhöhle,
3 » *vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,*
3 » *bessere Lösung des Auswurfs,*
2 » Appetitlosigkeit,
1 » Schnupfen.

Nach der höchsten Einzeldosis von 11 Tropfen, gegeben je 1 mal bei 2 Kranken, verspürte der eine von beiden gar keine Wirkung, der andere Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Aufstossen, Kneifen im Leib, Appetitlosigkeit und Schnupfen.

Die der Frequenz nach häufigste, und in dieser Beziehung mittlere Tropfenanzahl zeigt sich schon bei flüchtiger Betrachtung obiger Tabellen als in der Nähe von 5 Tropfen, bei Berechnung der Durchschnittsquantität aus sämtlichen wirksamen Dosen aber als 5,678, also zwischen 5 und 6 Tropfen gelegen. Um eventuell ein Bild von den Symptomen nach dieser mittleren Tropfenzahl zu erhalten, stellte ich die Erscheinungen zusamen, welche nach Verabreichung von 5 und 6 Tropfen auftraten. In den 78 Fällen dieser Art wurde 21 mal von zusammen 12 Kranken keine Wirkung verspürt; in den übrigen Fällen wurde von zus. 15 Leuten angegeben :

35 mal Kopfschmerzen,
30 » Uebelkeit (in 10 Fällen bis zu Brechreiz sich steigernd),
24 » Aufstossen,
21 » Kitzeln und Kratzen im Hals,
21 » Schläfrigkeit und Müdigkeit bis Mattigkeit,
18 » vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,
17 » Brennen in der Mund- und Rachenhöhle,
17 » Druck in der Magengegend,
15 » vermehrter Hustenreiz,
14 » leichtere Lösung des Auswurfs,
11 » Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit,
7 » Gefühl von Weichheit, Ziehen, Kneifen bis Schmerz im Abdomen,
6 » Schmerz in der Ileocökalgegend (von ein und demselben Kranken!)
5 » Erbrechen,
5 » Appetitlosigkeit,
je 1 » Brennen im Magen, belegte Stimme, vermehrte Transpiration, Frieren.

Ueberhaupt verabreicht wurden zusammen 836 Tropfen in 147 Fällen, darunter 35 mal ohne Wirkung bei zusammen 15 Patienten. In den übrigen Fällen wurden angegeben :

zus. 55 mal von 16 Kranken Uebelkeit, welche sich zusammen 17 mal bei 7 Kranken bis zu Brechneigung steigerte,
» 54 » » 10 » Kopfschmerzen,
» 46 » » 11 » Aufstossen,
» 46 » » 13 » Kitzeln und Kratzen im Halse,
» 34 » » 6 » vermehrter Hustenreiz,
» 33 » » 8 » Brennen in Mund und Rachen,

zus. 33 mal von 7 Kranken vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,
» 33 » » 10 » Druck in der Magengegend,
» 28 » » 6 » Schläfrigkeit, Müdigkeit bis Schlappheit,
» 25 » » 8 » Beschwerden im Abdomen wie Kneifen, Kollern, Ziehen, Knurren, Gefühl von Weichheit (darunter 6 mal von 1 Kranken Schmerz in der Ileocökalgegend),
» 15 » » 5 » Druck auf der Brust, Beklemmung bis Kurzatmigkeit,
» 11 » » 4 » Appetitlosigkeit,
» 8 » » 6 » Erbrechen,
» 7 » » 2 » Schnupfen,
» 5 » » 4 » Bessere Lösung des Auswurfs,
» 5 » » 2 » Stechen in der Brust,
» 2 » » 2 » Aufregung,
» 2 » » 2 » Frösteln,
je 1 » Schwindel, Schwitzen.

Die vorgeführten Tabellen sagen grösstenteils von selbst das Nötige; nur noch einige wenige ergänzende Worte dazu! Ich bin mir wohl bewusst, dass das statistisch zusammengestellte Material zu gering ist, um weitergehende, sichere Schlüsse darauf aufbauen zu können. Auch könnte man es als Willkür bezeichnen, mit den von den Patienten gemachten Angaben, weil in manchen Fällen bei verschiedenen Leuten inhaltlich sich nicht deckend, zahlenmässig zu rechnen : demgegenüber wurde aber *gänzlich vermieden, den Kranken für ihre Empfindungen Bezeichnungen und Ausdrücke an die Hand zu geben,* letztere vielmehr in dem Wortlaut zu Protokoll genommen, wie sie spontan von den Leuten geäussert wurden. Weniger zahlreich angegebene Symptome haben natürlich um so weniger Berechtigung, als Emetinwirkung gedeutet zu werden, in je weniger Fällen und bei je weniger Patienten sie auftraten, andererseits je häufiger bei Lungentuberkulose als Begleiterscheinungen oder auch sonst zufällig bei Gesunden sie sich finden, wenngleich bei jedem einzelnen Verhör möglichst zu eruieren gesucht wurde, ob eine Empfindung nicht auch anderwie, denn als Emetinwirkung gedeutet werden konnte. Speziell wird man aus diesen Gründen die *Häufigkeit der Angaben über Beklemmung, Stechen in der Brust, Frieren*, etc. mit gutem Recht geringer ansetzen, beziehungsweise zum Teil sogar den ursächlichen Zusammenhang mit Emetin bezweifeln dürfen, da ausserdem ein Teil der Angaben doch auf Suggestion beruhen könnte, entsprechend der den Leuten gemachten Mitteilung, dass

beide Mittel vielleicht Husten und Auswurf beeinflussen könnten. In den nach Massgabe der Höhe der Dosis gemachten Zusammenstellungen zeigen sich überall *qualitativ im wesentlichen dieselben Symptome*, wenn auch in dem Verhältnis der Häufigkeit der einzelnen zum Teil grosse Unterschiede bestehen, weniger bei ein und demselben Individuum, als hauptsächlich bei verschiedenen Versuchspersonen. Solch *grosse Unterschiede*, hauptsächlich bei verschiedenen Personen, sehen wir auch *bezüglich der bis zu einer deutlichen Wirkung notwendigen Dosis:* beispielsweise machten einmal 3 Tropfen Brechreiz, während ein ander Mal bei einem andern Kranken 11 Tropfen gänzlich wirkungslos blieben[1]. Da kein Grund einzusehen ist, warum genannte Eigentümlichkeiten nur dem Emetin zukommen sollten, wird hierdurch schön illustriert, wie bei der Anwendung und Wirkung eines Arzneimittels, weniger bei derselben als hauptsächlich bei verschiedenen Personen in qualitativer Beziehung nicht allein die betreffende chemische Substanz, sondern auch die *eigenartige Reaktion des betreffenden Organismus* in Betracht kommt; in quantitativer Hinsicht liesse sich so vielleicht ein Teil der Unterschiede in der Wirkung von Arzneisubstanzen bei verschiedenen Personen durch eine weniger der stereotypen Zahl der allüblichen Dosis als dem betreffenden *Individuum angepasste Dosierung* beseitigen. Trotz der verschiedenen Reaktion auf Emetin seitens verschiedener Patienten wurde im folgenden wenigstens der Versuch gemacht, an Durchschnittszahlen zu eruieren, in welcher *Reihenfolge mit Steigerung der Dosis die Symptome* auftreten, welche wir im allgemeinen bereits als Emetineinwirkungen kennen gelernt haben. Es trat nämlich auf im Durchschnitt

nach	5,030	Tropfen	bei	**33**	Fällen	— vermehrte Sekretion der Mundhöhle
»	5,058	»	»	17	»	— Brechneigung
»	5,117	»	»	**34**	»	— vermehrter Hustenreiz
»	5,222	»	»	**54**	»	— *Kopfschmerzen*
»	5,369	»	»	**46**	»	— *Aufstossen*
»	5,392	»	»	28	»	— Müdigkeit
»	5,520	»	»	25	»	— Beschwerden im Abdomen
»	5,636	»	»	**55**	»	— *Uebelkeit*
»	5,695	»	»	**46**	»	— Kratzen im Hals
»	5,787	»	»	**33**	»	— Brennen in Mund- und Rachenhöhle
»	5,848	»	»	**33**	»	— Druck in der Magengegend

(1) Die Versuchspatienten waren beinahe durchgehends kräftige Männer in den besten Jahren, sodass die Verschiedenheit in der Wirkung durch eine verschiedene äussere Konstitution der Kranken nicht erklärt werden kann. Unter denjenigen, welche als etwas schwächlicher gebaut bezeichnet werden konnten, befanden sich sogar einige, welche die höheren und höchsten Gaben ertrugen.

nach 5,909 Tropfen bei 11 Fällen — Appetitlosigkeit
» 6,133 » » 15 » — Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit
» 6,500 » » 8 » — Erbrechen.

Wie man sieht, sind die drei am häufigsten beobachteten Wirkungen solche, welche uns ausserordentlich kopfscheu machen müssen, den alten Schlendrian der internen Ipecacuanhaverabfolgung als Expektorans weiterfortzusetzen, denn *wir müssen stets befürchten, Kopfschmerzen, Uebelkeit und Aufstossen mit in Kauf zu nehmen*, wofern wir überhaupt expektorierende Wirkung bei dieser Applikationsart erzielen wollen.

Von den anderen Symptomen sei zunächst das Erbrechen besprochen, das bei 6 Kranken im ganzen 8 mal sich einstellte, nämlich 1 mal nach 5, 4 mal nach 6, 2 mal nach 7, 1 mal nach 9 Tropfen. Dasselbe erfolgte frühestens 10, spätestens 35—40, im Durchschnitt 24,6 Minuten nach Einnehmen der Tropfen. Ein Unterschied in dem Erbrechen bezüglich der Tageszeit war nicht zu bemerken. Die brechenerregende Dosis war im Vergleich zu den übrigen, bei denselben Kranken verabreichten grössten Gaben, welche kein Erbrechen verursachten, zweimal die höchste, einmal um 1 Tropfen niedriger, in den übrigen Fällen ebenso gross. Das Erbrechen wurde 1 mal als ganz plötzlich, 2 mal als leicht von statten gehend, die Dauer desselben 1 mal auf 5, 1 mal auf 6—7 (c. 6 Stösse), 1 mal auf 10 Minuten angegeben. Zwei Patienten berichteten über eine nachfolgende Uebelkeit, welche bei dem einem 1 $^1/_2$ Stunden, bei dem andern einen ganzen Abend angehalten haben soll.

Bezüglich der expektorierenden Wirkung haben sich die Erwartungen gar nicht erfüllt, die man vielleicht auf das Emetin hätte setzen können. *Bei keinem Patienten trat überhaupt eine nennenswerte Vermehrung des Auswurfs ein;* in den vereinzelten Fällen, in welchen man zuerst geneigt sein konnte, eine geringfügige Vermehrung des Auswurfs als Emetinwirkung anzusehen, zeigte sich bei näherem Zusehen oder Befragen, dass eine solche mehr oder weniger oft auch vor oder nach den Versuchen ohne irgend welche nachweisbare Ursache stattgefunden hatte, so dass dieselbe auch bei den Versuchen als eine *zufällige* angesehen werden darf. *Aehnliches gilt von einem Teil der Angaben über Hustenreiz*. Wenn überhaubt, so war bei der labilen *Temperatur* eines Phthisikers und den 2-stündlichen, wochenlang vor, während und nach den Versuchen angestellten Temperaturmessungen eine nachweisbare Beeinflussung der Körperwärme durch Emetin zu erwarten. Aber die in dieser Beziehung in Betracht kommenden Schwankungen um wenige Zehntel (CELSIUS) waren nicht nur bei verschiedenen, sondern auch bei denselben Kranken zu verschiedenen Zeiten sich gerade entgegen-

gesetzt und konnten bei genauerer Betrachtung eines längeren Temperaturverlaufs auch ausserhalb der Versuchszeit wiederholt nachgewiesen werden, ohne dass ein plausibler Grund dafür anzugeben gewesen wäre. Nicht einmal in den Fällen, in welchen es bis zu Erbrechen gekommen war, zeigte die Temperatur etwas Auffälliges und war ein etwaiger *Kollaps*, über den übrigens auch von niemand berichtet wurde, auch niemals in der Temperatur angedeutet. Zu Ende der Versuche wurden alle Patienten einer genauen *Lungenuntersuchung* unterzogen, im Vergleich zu dem zu Anfang der Versuche konstatierten Befunde mit negativem Resultat. *Auch der am Schlusse der Emetinbehandlung sich ergebende Bazillenbefund in den Sputa hatte sich natürlich nicht verändert.* Endlich wurde gegen Ende der Versuche der *Urin* von 14 Patienten, welche vollständig oder beinahe bis zum Schlusse ausgeharrt hatten, auf Eiweiss und Zucker untersucht; während die Untersuchung auf Zucker ein negatives Resultat ergab, zeigte sich nach der Probe mit Essigsäure und Ferrocyankaliumlösung und mehrstündigen Stehen der Proben ein minimaler, aber doch wahrnehmbarer weisser Bodensatz, den ich, falls es sich nicht um das eingenommene Alkaloid gehandelt hat, nicht anders, denn als Albumen zu deuten wüsste; Cylinder liessen sich in den Sedimenten natürlich nicht nachweisen. Vermehrte *Stuhlentleerungen* infolge von Emetingebrauch konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden.

B) Versuche mit Eingabe von Cephaëlin.

Ausgehend von der Behauptung Lowins : « Emetin ist ein gutes Expektorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient », welche sich selbst wieder zum Teil auf die Versuchsresultate von Wild und auch von Paul und Cownley stützt, hatte ich absichtlich zuerst mit Emetin Versuche angestellt, um wenigstens bei diesem, wegen seiner angeblich besseren expektorierenden Wirkung wichtigeren Mittel einigermassen zu Resultaten gelangt zu sein, wenn der Widerwille der Patienten zahlreichere Versuche mit Cephaëlin unmöglich machen sollte, wie dies in Wirklichkeit auch der Fall war. Die Versuche mit Cephaëlin sollten in ganz analoger Weise angestellt werden wie mit Emetin; es gelangten aber im ganzen nur 135 Tropfen in 42 Fällen bei zusammen 12 Patienten zur Ausgabe, namlich :

7	mal	je 5	Tropfen	bei	zusammen	7	Patienten,
8	»	» 4	»	»	»	8	»
13	»	» 2	»	»	»	10	»
14	»	» 3	»	»	»	11	»

Dabei wurde in 24 Fällen von insgesamt 10 Patienten keine Wirkung verspürt, nämlich:

5	mal	nach	je 3	Tropfen
6	»	»	» 2	»
6	»	»	» 4	»
7	»	»	» 5	»

Es waren danach nur wirksam:

2	mal	je 4	Tropfen	bei	zusammen	2 Patienten
7	»	» 2	»	»	»	6
9	»	» 3	»	»	»	7

Von Symptomen wurde angegeben:

9	mal	Kopfschmerzen	von	zusammen	4 Patienten
5	»	Uebelkeit	»	»	4 »
4	»	Aufstossen	»	»	3 »
3	»	vermehrte Sekretion in der Mundhöhle von 1 Pat.			
3	»	Erbrechen	von	zusammen	3 Patienten
3	»	Brechreiz	»	»	3 »
3	»	Müdigkeit	»	»	3 »
3	»	belegte Stimme	»	»	1 »
2	»	Aufregung	»	»	2 »
je 1	»	Kitzeln und Kratzen im Halse, Gefühl einer besseren Lösung des Auswurfs, Schnupfen, Schwindel.			

Erbrechen stellte sich je einmal nach $^3/_4$, 1, bezw. 1 $^1/_2$ Stunden ein und wurde 2 mal als plötzlich, je einmal als leicht, mit Schwindel, bezw. ohne vorangehende Uebelkeit vor sich gehend angegeben. Da, wie oben schon erwähnt. die meisten Ansichten dahin gehen, dass *Durchfälle* eher nach Verabreichung von Emetin als von Brechwurzel zustande kommen, *bei meinen Versuchen mit dem reinen Emetin vermehrte Stuhlentleerung als Emetinwirkung aber nicht konstatiert werden konnte*, lag von vorneherein die Vermutung nahe, dass genannte Wirkung dem Cephaëlin zuzuschreiben sei, da eigentlich alle Angaben über Durchfälle nach Emetin von Autoren stammen, welche mit « Emetin » operiert hatten, von dem das Cephaëlin noch nicht getrennt war. *Aber auch das Cephaëlin brachte bei meinen Versuchen die vermutete Wirkung auf den Darm nachweisbar nicht hervor.* Desgleichen wurde durch Cephaëlin die *Körperwärme* in nachweisbarem Masse nicht beeinflusst. Bezüglich des weiterhin über Cephaëlin noch zu Sagenden verweise ich auf die Angaben bezüglich der Emetinversuche.

Von den angeführten Massenversuchen abgesehen möchte ich die

Anwendung unserer Alkaloide in 2 *einzelnen Fällen* nicht ganz übergehen, von denen der eine eine langwierige, gleichmässig verlaufende Hämoptoë betraf, der andere einen jungen Mann, dessen Zustand wir nach anfänglicher Fehldiagnose bald als eine mit Gangrän der linken hinteren unteren Partien komplizierte Tuberkulose der Lungen erkannten. Derselbe bekam von der 1 prozentigen Emetinlösung 3 mal täglich eine von Tag zu Tag um 1 Tropfen steigende Tropfenanzahl; die Anfangsdosis war 5 Tropfen. Am morgen des 5 Versuchstages hatte der Patient, um die am vorhergehenden Abend aus Versehen nicht zu sich genommene Anzahl von 8 Tropfen nachzuholen, *auf einmal 17 Tropfen* genommen. Die Folgen blieben nicht aus : bald nach dem Einnehmen stellte sich Nausea, Wärmegefühl in den oberen Verdauungswegen, Kopfschmerzen, 1/2 Stunde nach der Aufnahme *Erbrechen ein, das ganz schnell und ohne Beschwerden vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte.* Bei den vorhergegangenen niederen Dosen war wiederholt Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Trockenheit im Halse und vermehrte Speichelsekretion angegeben worden. Die schon erwähnte *Hämoptoë* schien ihres gleichmässigen Verlaufs wegen nicht nur zu einer Beobachtung über die blutstillende Wirkung beider Alkaloïde, sondern auch zu einem Vergleich zwischen beiden in dieser Beziehung geeignet. Da eine länger dauernde Hämoptoë für Laien (den Kranken selbst in erster Linie sowie seine Umgebung) immer ernster aussieht, als sie in Wirklichheit ist, unterliess ich dem Patienten gegenüber die Mitteilung, dass es sich um Versuche handle. Gerade darum hielt ich den Fall für bemerkenswert, weil er zeigt, welch grosse Rolle bei einem Arzneimittel die *Suggestion* spielt : infolge der an je einer Reihe von Tagen erfolgten Verabreichung von Emetin bezw. Cephaëlin verspürte der Kranke nämlich nicht nur eine bedeutende Verminderung des Hustenreizes, auch die vorher bestehenden, in obiger Tabelle so häufig als Alkaloïdwirkung angegebenen Kopfschmerzen verschwanden und die Menge des ausgehusteten Blutes verminderte sich bedeutend nach Angabe des Kranken, obgleich die objektive Messung von letzterem nichts nachweisen konnte. Nach der Dosis von 5 Tropfen einer 1 prozentigen Cephaëlinlösung trat einmal 1 Stunde nach der Darreichung Erbrechen ein, das leicht vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte.

Schon der Umstand, dass man bei der Verabreichung einer sonst einigermassen wirksamen Dose beider Alkaloïde nie vor dem Eintritt des Brechaktes gesichert ist, der eine etwa schon zum Stehen tendierende Blutung wieder neu anfachen kann, *kontraindiziert die beiden Mittel als blutstillende, selbst wenn sie an sich diese Eigenschaften hätten.*

C) Versuche mit Suppositorien beider Alkaloïde.

Hauptsächlich wegen des Widerspruchs meiner angeführten Versuchsresultate mit den Angaben früherer Autoren, dass unsere Alkaloïde innerlich gegeben abführend wirken, liess ich beide noch in Form von *Suppositorien bei einer Anzahl von mit einfacher Obstipation behafteten Geisteskranken* anwenden, um zu sehen, ob vielleicht bei dieser Anwendungsweise Stuhlentleerungen auftreten, daneben die stille Hoffnung hegend, auf diese Weise vielleicht noch zu anderweitigen neuen Gesichtspunkten zu gelangen. Da auf subjektive Angaben von Geisteskranken im allgemeinen so gut wie nichts zu geben ist, legte ich nur Wert auf genaueste Beobachtung objektiv nachweisbarer Wirkungen, welche durch ein sehr erfahrenes und zuverlässiges Pflegepersonal hinlänglich garantiert war; ausserdem wurden zu den Versuchen nur Kranke gewählt, die, unter beständiger Aufsicht, von selbst die Neigung hatten, die Suppositorien bei sich zu behalten. Um in bequemster Weise jederzeit eine beliebig hohe Dose applizieren lassen zu können, liess ich nach dem Vorbild eines Gewichtssatzes eine Menge Suppositorien à 1, 2, 5, 10 und 20 Milligramm beider Substanzen herstellen und zwar, um eine etwaige Fettwirkung auf den Darm möglichst auszuschalten, von dem höchsten Einzelgesamtgewicht von 1 Gramm. So wurde gegeben von *Cephaëlin* :

5	mal	1	Milligramm
4	»	2	»
4	»	3	»
1	»	4	»
3	»	5	»
2	»	6	»
2	»	7	»
4	»	10	»
3	»	15	»
1	»	20	»
2	»	25	»
2	»	30	»
2	»	35	»
2	»	40	»
1	»	45	»

mit nachstehendem Erfolge: 13 mal, nämlich:

1 mal	nach	1	Milligramm
1 »	»	6	»

1	mal	nach	10	Milligramm
1	»	»	20	»
2	»	»	25	»
2	»	»	30	»
2	»	»	35	»
2	»	»	40	»
1	»	»	45	»

wurde durchschnittlich 4—7 Stunden nach Einführung der Suppositorien der Abgang einer geringen Menge einer fettigöligen Masse (die verflüssigte, aber nicht resorbierte Kokaobutter), 6 mal ausserdem noch von ganz wenig Kotmasse beobachtet. Bei den Gaben von 20 Milligramm aufwärts, nach denen, wie ein Vergleich beider vorstehenden Tabellen zeigt, stets genannter fettig-öliger Abgang stattfand, zeigte sich meistens ausserdem noch Drang zu Stuhlentleerung, ohne aber von Erfolg begleitet zu sein; denn nur in 2 Fällen traten überhaupt eigentliche Stuhlentleerungen ein, das eine mal 3 $^1/_2$ Stunden nach Applikation von 1, das andere mal 9 bezw. 13 $^1/_2$ Stunden nach Applikation von 15 Milligr. Cephaëlin, wovon weder die erstere wegen der geringen, sonst unwirksamen Dose, noch die beiden letzteren wegen der zu langen Zeitdauer von der Applikation an bis zum Eintritt der Entleerungen als Cephaëlinwirkung gedeutet werden können. Einmal wurde 18—19 Stunden nach Einführung von 35 Milligr. Cephaëlin Erbrechen beobachtet, das aber von der betreffenden Kranken selbst auf die kurz vorher zu reichlich aufgenommene Mittagsmahlzeit zurückgeführt wurde. Dass das Erbrechen nicht auf das Cephaëlin zu schieben war, geht des weiteren daraus hervor, dass dieselbe Kranke später 40 Milligr. Cephaëlin per rectum erhielt, ohne dass es zu Erbrechen oder auch nur zu Klagen über Uebelkeit gekommen wäre; eine andere, sonst leicht zu Erbrechen neigende Kranke bekam sogar die höchsten Gaben von 45 und 40 Milligr. Cephaëlin, ebenfalls ohne dass sich Erbrechen oder Uebelkeit eingestellt hätten. Dagegen konnte bei derselben nach Anwendung der höchsten Gabe von 45 Milligr. an den ohne Hilfsmittel sichtbaren untersten Teilen der Mastdarmschleimhaut starke Rötung konstatiert werden. In demselben Falle sowie in 3 anderen nach Anwendung von 25, 35, bezw. Milligr. C. wurde von den betreffenden Kranken über Schmerzen im Leib und Darm geklagt.

In analoger Weise wie bei Cephaëlin wurde in Form von Stuhlzäpfchen verabreicht von *Emetin* :

1	mal	20	Milligramm
2	»	30	»

1 mal 35 Milligramm
4 » 45 »
1 » 50 »

Dabei blieben vollständig wirkungslos je einmal 20, 30, 35 und 45 Milligr.; etwas Stuhlgang trat ein:

1 mal 12 Stunden später nach Einführung von 45 Milligramm
1 » 11 » » » » » 50 »
1 » 4 1/2 » » » » » 45 »

befriedigende Stuhlentleerung:

1 mal 4—5 Stunden später nach Einführung von 30 Milligramm
1 » 2 1/2 » » » » » 45 »

Im vorletzten Falle wurde geklagt über starke Uebelkeit von derselben Kranken die nach 35 Milligr. Cephaëlin erbrochen hatte (s. oben). Dieselbe Kranke bekam später noch nach einander 30 bezw. 45 Milligr. Emetin, ohne dass sich irgendwie Erbrechen oder auch nur Uebelkeit eingestellt hätte.

Nachträglich stellte ich mit Emetinsuppositorien noch folgende weiteren Versuche an. Im ganzen wurden noch 13 weitere Versuche gemacht; davon blieben gänzlich erfolglos:

2 Versuche à 50 Milligramm
2 » » 60 »
2 » » 70 »
1 » » 90 »

Es trat auf: Stuhldrang mit Abgang einer etwa erbsengrossen Kotmasse:

1 mal bei 80 Milligramm nach 4—5 Stunden; Abgang einer ölig-fettigen Masse (s. ob.):
1 » » 100 Milligramm nach 7 Stunden
1 » » 130 » » 16 »
1 » » 150 » » 3, 5 und 12 Stunden

(Jedes einzelne Mal zeigte sich die genannte Masse mit etwas Blut vermischt.)

Eigentliche Stuhlentleerung trat ein:

1 mal bei 60 Milligramm nach 1 Stunde
1 » » 70 » » 12 Stunden
1 » » 130 » » 18 »

Bezüglich der 3 höchsten Dosen wurde bei 100 Milligramm nach 3–4 Stunden, bei 130 und 150 Milligramm bald nach der Applikation teilweise sehr lange anhaltende Uebelkeit, bei der allerhöchsten Dosis von

150 Milligramm ausserdem Leibschmerzen angegeben. *Der genannte Abgang von Blut, beobachtet bei 2 Kranken, welche früher dies Vorkommnis nie gezeigt hatten, verbot, weil doch höchstwahrscheinlich als Emetinwirkung aufzufassen, eine Weiterführung der Versuche mit solch hohen oder gar noch höheren Dosen von Emetin.*

Zu sämmtlichen Suppositorienversuchen möchte ich noch bemerken, dass bei unseren Versuchspatienten die früher wiederholt notwendig gewordene Anwendung von Glycerin in Form von Mikroklystieren oder Stuhlzäpfchen vor Ablauf 1/2 Stunde, diejenige von Seifenwasserklystieren sofort bis spätestens innerhalb 1/4 Stunde, wenn überhaupt, wirksam zu sein pflegte. Wir kommen danach zu dem Ergebnis, dass *die beiden Alkaloïde weder vom Magen noch vom Mastdarm aus spezifisch abführend wirken,* wie man das nach den früheren Ausführungen hätte erwarten können, wenngleich eine *Reizung der Mastdarmschleimhaut* wenigstens durch grössere Dosen mit gutem Rechte angenommen werden muss, woraus wir des weiteren ersehen, dass der Mastdarm nicht in derselhen Weise durch Entleerung, wie der Magen durch Erbrechen auf einen Reiz antwortet. Nebenbei sehen wir durch den erwähnten häufigen Abgang der Kakaobutter die bekannte Thatsache bestätigt, dass die Fettverdauung im rectum für Kakaofett so gut wie Null ist. Auffallend ist, welch hohe Gaben im Vergleich zur innerlichen Darreichung in Suppositorienform gegeben werden konnten, ohne Erbrechen zu verursachen. Wenn auch andere Medikamente wegen der schlechteren Resorption bei Darreichung in Supositorienform zwecks einer hinreichenden Wirkung in höherer Dose gegeben werden müssen, so ist der bei unsern Mittel vorliegende Unterschied in dieser Beziehung doch so gewaltig, dass die Ursache davon anders wo gesucht werden muss, und glaube ich, dass wir dieselbe mit grösster Wahrscheinlichkeit in der Art und Weise des *Zustandekommens des Erbrechens durch die Alkaloïde* vermuten dürfen, in der Weise : *Cephaëlin und Emetin wirken beim Menschen nach innerlichen Darreichung brechenerregend hauptsächlich durch Reizung der Rachen- und Magenschleimhaut reflektorisch auf der Bahn des N. vagus, werden aber bei anders wohin als per os stattfindender Applikation nicht wieder in genügender Menge in den Hals oder Magen ausgeschieden, so dass die Brechwirkung ausbleibt.*

Kurz noch einmal über die eigenen Versuche zurückblickend, will ich statt des vielen, wâs sich darüber noch sagen und weiter ausführen liesse, nur noch einiges Wenige hervorheben, was im Vorhergehenden noch nicht besonders betont worden ist :

1. Beide Mittel wirken *qualitativ* auf den Menschen im wesentlichen

ganz gleichartig, nur *ist quantitativ* die Wirkung des Cephaëlins, wie dies bezüglich der kleinsten brechenerregenden Dosis am deutlichsten hervortritt, intensiver. Die Intensität der Wirkung beider Mittel vergleichend genau zahlenmässig auszudrücken ist, beim Menschen wenigstens, kaum angängig.

2. Die Alkaloïde wirken *lokal appliziert reizend* sowohl auf die obersten wie auf die untersten Teile der Verdauungswege.

3. Niemals wurde eine Verbesserung, wohl aber wiederholt eine *Verschlechterung des Appetits* und überhaupt allerlei Beschwerden im Digestionstraktus nach innerlicher Darreichung beobachtet. Auch das Auftreten von *Kopfschmerzen* ist recht unangenehm.

4. Beide Alkaloide sind Brechmittel mit vorhergehender Nausea, haben aber vor der Darreichung der pulverisierten Wurzel gar keine Vorzüge.

5. Es ist kaum zu bezweifeln, dass die beiden Alkaloide bei innerlicher Verabreichung *auf die oberen Luftwege* eine Wirkung ausüben, die man entweder durch die Nausea, welche unsere Mittel unzweifelhaft bedingen, oder durch sogen. Nachbarwirkung, oder endlich durch Ausscheidung daselbst als eine lokal reizende sich zu denken hat. Wir würden sonach die Ipecacuanhaalkaloide als Expektorantien der Quillaja und Senega anzureihen haben. Jedoch ist die gedachte Wirkung und der entsprechende therapeutische Erfolg bei Aufnahme per os sehr gering, ***mindestens hat es keinen Sinn, Lungentuberkulose kritiklos und ohne Spezialindikation mit Ipecacuanhapräparaten zu behandeln, wie dies vielfach geschehen ist. Voraussichtlich viel zweckmässiger wäre es, statt der bisher üblichen innerlichen Ipecacuanhamedikation nach Prof.*** KOBERT'*s* ***Vorschlag durch Inhalieren oder Gurgeln nicht mit dem teueren Alkaloïdlösungen, sondern mit den entsprechend zu verordnenden billigeren galenischen Präparaten (Tinktur oder Fluidextrakt) eine expektorierende Wirkung herbeizuführen zu versuchen,*** einmal, weil von dieser Anwendungsform therapeutisch mehr zu erwarten sein dürfte, sodann aber um so die unerwünschten Nebenwirkungen bei besonders längere Zeit hindurch fortgesetzter Aufnahme per os (Schädigung der Verdauungs-, Kreislaufs- und Exkretionsorgane) möglichst zu vermeiden.

6. Die früher von vielen Klinikern vertretene Ansicht, dass Ipecacuanhapräparate (herabstimmend) das *Zentralnervensystem* beeinflussen, bestätigte sich durch unsere Versuche, soweit die bezüglichen Angaben der Kranken nicht zum Symptomenkomplex der Nausea zu rechnen sind.

7. Die schädigenden Wirkungen der innerlich eingebenen Alkaloide

auf das *Herz* exakt nachzuweisen hatte ich keine Apparate. Hier würden andere die Untersuchung fortzusetzen haben.

Zum Schlusse erübrigt nur noch, meinen wärmsten Dank auszusprechen der Firma E. MERCK in Darmstadt für die Gratisüberlassung von je 5 g beider Alkaloïde, vor allem aber für die freundliche Ueberlassung des Themas meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr KOBERT. Ausserdem danke ich hier noch Herrn Geh. Medizinalrat Dr GERLACH, Direktor der Provinzialheilanstalt Münster i. W., für die bereitwillige Ueberlassung des zu den Suppositorienversuchen noch nötigen Krankenmaterials.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.
(DIRECTEUR : PROF. F. HENRIJEAN.)

Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie

PAR

LE Dr CH. HONORÉ,
ancien élève-assistant du Cours de Zoologie.

On sait depuis longtemps que le sang d'un individu atteint d'ankylostomasie présente de profondes modifications. Non seulement les globules rouges sont diminués de nombre, le taux de l'hémoglobine est abaissé, mais les globules blancs présentent aussi des changements quant à leur nombre total et surtout quant au rapport des diverses variétés.

Nous laisserons de côté tout ce qui concerne les globules rouges pour nous occuper exclusivement des modifications — plus complexes — dont les globules blancs sont le siège.

A l'âge adulte, et en dehors de tout état de maladie, la leucocytose totale, c'est-à-dire le nombre des leucocytes par millimètre cube, se maintient sensiblement constante.

De même la proportion entre les diverses variétés de leucocytes présente une grande stabilité, les variations physiologiques dues à la digestion, par exemple, ne dépassant pas des limites très étroites.

Les chiffres auxquels se rallient la majorité des auteurs sont :

Mononucléaires de diverses grandeurs				30—32 %.
Polynucléaires	à granulations		neutrophiles	65—66 %.
»	»	»	éosinophiles	1,5— 3 %.
»	»	»	basophiles	0,5 %.

Dans l'ankylostomasie, cet équilibre leucocytaire est rompu dans le sens d'une augmentation plus ou moins notable de la proportion des

polynucléaires éosinophiles. Ce fait a été depuis longtemps signalé, notamment par LEICHTENSTERN de Cologne.

Disons dès maintenant que l'ankylostomasie est loin d'être la seule affection dans laquelle se manifeste l'éosinophilie. Nous aurons à y revenir ultérieurement.

Quoi qu'il en soit, cette augmentation de la proportion des éosinophiles constituant un symptôme souvent mentionné dans l'anémie des mineurs, il nous a paru intéressant de rechercher si l'examen du sang pouvait être pratiquement utilisé pour le diagnostic de l'affection; et si, éventuellement, on pouvait arriver au diagnostic de guérison, plus important peut-être à certains points de vue

Grâce à l'obligeance du regretté Dr A. LAMBOTTE, chef du service médical de la Société John Cockerill à Seraing et des autres médecins attachés à l'établissement, nous avons pu pratiquer des examens du sang chez des mineurs occupés aux Charbonnages Cockerill. Il s'agissait le plus souvent des hommes chez qui l'examen des selles avait révélé la présence du parasite, et qui venaient à l'hôpital privé de la Société pour se soumettre au traitement.

Voici quelle a été notre façon de procéder. Le sang est recueilli par piqûre au moyen d'un vaccinostyle au niveau de la face dorsale de la dernière phalange du doigt, préalablement lavé à l'éther et séché. La première gouttelette est essuyée, les suivantes sont étalées sur des porte-objets au moyen d'un autre porte-objet à bords rodés, et séchées par agitation rapide à l'air.

Le sang est ensuite fixé par l'une des méthodes habituelles : chaleur à 110° dans une étuve à air chaud réglée à cette température; acide chromique à 1 %; alcool-éther; sublimé et teinture d'iode, etc. Comme colorations : l'hématéine-éosine, le bleu de méthylène-éosine, et surtout le triacide d'EHRLICH et le bleu polychrome d'UNNA. Ces deux dernières colorations ont été utilisées régulièrement pour tous nos examens de sang.

La préparation est examinée avec un objectif à immersion (1/12 de LEITZ). Pour établir la proportion des différentes variétés de leucocytes, on déplace la préparation par exemple de gauche à droite, au moyen de la platine à chariot. Arrivé au bout de la course, on déplace la préparation de haut en bas au moyen de l'autre pignon, d'une quantité exactement égale au diamètre du champ, opération très facile en prenant comme point de repère soit un leucocyte, soit une hématie. On déplace alors la préparation de droite à gauche, et ainsi de suite. On a parcouru de cette façon toute la surface de la préparation sans rien omettre et sans repasser

deux fois au même endroit. Chemin faisant, on dénombre les leucocytes des diverses variétés.

Nous désignerons dans nos tableaux sous le nom de mononucléaires tous les éléments appartenant à la série lymphogène : lymphocytes ; petits, moyens et grands mononucléaires. Les leucocytes polynucléaires se distinguent en neutrophiles ou amphophiles ; en éosinophiles, et polynucléaires à granulations basophiles (mastzellen). Ce sont là les éléments normaux que l'on rencontre dans le sang circulant. Exceptionnellement on voit apparaître des éléments qui d'ordinaire restent cantonnés dans les organes hématopoïétiques : rate, moëlle osseuse, ganglions lymphatiques. C'est ici le cas : nous avons rencontré assez souvent des myélocytes éosinophiles, qui sont les formes jeunes des polynucléaires éosinophiles ordinaires ; parfois aussi des myélocytes neutrophiles ; très rarement, des hématies nucléées. Ces formes anormales sont trop peu nombreuses pour pouvoir entrer en ligne de compte dans le pourcentage des catégories de leucocytes. Aussi nous ne les avons pas fait figurer dans nos tableaux.

Il importe, quand on veut établir avec une certaine précision le pourcentage des diverses variétés de leucocytes, de compter un nombre assez élevé de cellules blanches. Certains auteurs français, faisant un examen clinique du sang dans des cas de maladies de la peau, se contentent de compter 200 à 300 globules blancs. Ces chiffres suffisent à donner une orientation générale, mais pour obtenir une proportion rigoureuse, on recommande d'en compter 1000 et plus.

Il va de soi que plus le total est élevé, plus on a de chance d'atténuer les inégalités de répartition des différentes espèces de leucocytes dans la préparation, et plus aussi la moyenne obtenue se rapprochera de la réalité. On comprend aussi que si les éléments dont on recherche spécialement le pourcentage se trouvent en proportion notable, 25 % par exemple, cette proportion de $^1/_4$ s'établira très vite, dès les premières centaines. Pas n'est besoin dans ces conditions de pousser l'opération beaucoup plus loin : le résultat déjà obtenu ne fait que se confirmer.

D'autre part une proportion établie sur un total d'un millier de leucocytes peut n'être pas absolument rigoureuse pour certains éléments rares, comme par exemple les mastzellen, ces derniers ne représentant que environ 1/2 % de la totalité des globules blancs.

Dans nos recherches, nous avons établi nos pourcentages en numérant un minimum de 600 leucocytes. Dans certains cas, nous avons compté 1000, 1200, 1500 et même 2000 leucocytes. Nous pensons avoir obtenu de cette façon des chiffres très suffisamment précis en ce qui concerne les

éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles et les mononucléaires. Les chiffres exprimant le pourcentage des mastzellen n'ont peut-être pas la même rigueur, à raison même de la rareté de ces éléments. D'ailleurs une détermination plus précise n'était d'aucune importance ici : les chiffres trouvés ont presque toujours été voisins de 1/2 %, qui est la moyenne normale.

Les résultats que nous avons obtenus se divisent d'eux-mêmes en 3 catégories : chez certains mineurs, il n'y a eu qu'un seul examen du sang ; chez d'autres, deux ; chez quelques uns, trois.

TABLEAU A *(un seul examen du sang).*

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.	M : P
8	24—2—03	F. C.	39	20,33	0,50	55,83	23,33	1 : 2,7
15	7—3—03	L. E.	26	35,47	0,19	44,34	20,00	1 : 1,2
21	31—3—03	H. A.	27	13,54	0,46	67,38	18,62	1 : 5
25	7—4—03	P. J.	22	24,28	0,57	53,43	21,72	1 : 2,2
26	»	B. S.	30	7,00	0,33	86,83	5,84	1 : 12,3
27	»	K...	41	27,33	0,50	39,50	32,67	1 : 1,4
28	»	V. J.	48	18,92	0,77	73,70	6,61	1 : 3,8
29	»	R. E.	21	45,23	1,23	45,39	8,15	1 : 1
32	»	G. J.	35	27,18	0,47	62,35	10,00	1 : 2,3
50	»	M. S.	26	28,83	0,50	58,00	12,87	1 : 2
52	19—5—03	D. E.	33	25,00	0,50	54,00	20,50	1 : 2,4
58	9—6—03	D. C.	27	32,50	0,50	60,50	7,00	1 : 1,9

Si nous étudions les résultats consignés dans le tableau ci-dessus, nous constatons que toujours il y a augmentation de la proportion des éosinophiles, qui est normalement de 1,5 à 3 %. Dans certains cas cette proportion est relativement peu dépassée : 5,84, 6,61, 7,00. Dans d'autres elle est considérablement plus élevée : 21,72, 23,33, 32,67.

A quoi tient cette différence dans la façon dont le sang de différents individus se comporte vis-à-vis d'une même cause : la présence des parasites au niveau de l'intestin? La première idée qui se présente à l'esprit est qu'il n'y a là qu'une différence quantitative : un individu porteur d'un petit nombre de vers n'aura qu'une éosinophilie peu intense, un individu hébergeant un grand nombre de parasites aura un pourcentage élevé d'éosinophiles.

La vérification de cette hypothèse paraît extrêmement simple. Dans les conditions où nous étions placé, elle nous a paru impossible. Sans vouloir aborder la délicate question du traitement, on peut dire qu'il

n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de débarrasser à coup sûr les mineurs de tous leurs parasites. Tous les remèdes employés — extrait éthéré de fougère mâle, chloroforme, association des deux, etc. — amènent généralement l'expulsion d'un certain nombre d'ankylostomes. Mais les médecins qui ont l'occasion de soigner souvent l'ankylostomasie — nos confrères de la Société Cockerill sont dans ce cas — savent très bien que même après deux, trois et quatre cures, il est impossible d'être certain de la guérison. En totalisant donc le nombre de vers expulsés par un même malade après plusieurs applications du traitement, on risquerait de n'avoir que des résultats douteux.

N° d'ordre	Nom	°/o d'éosin.	ankyl.	N° d'ordre	Nom	°/o d'éosin.	ankyl.
2	C. L.	28,71	6	14	W. J.	10,72	0
3	D. C.	32,25	5	15	L. E.	20,00	0
4	K. L.	16,73	0	17	V. F.	12,46	0
5	L. C.	8,40	2	18	D. V.	11,67	3
6	G. J	25,22	8	21	H. A.	18,62	11
7	H. L.	25,62	0	22	D. A.	8,40	1
8	F. C.	23,33	3	23	F. A.	5,65	1
9	H. H.	7,00	3	25	P. J.	21,72	6
10	M. J.	30,03	5	27	K...	32,67	8
11	E. H.	10,00	10	28	V. J.	6,61	0
12	D. G.	26,53	45	52	D. E.	20,50	3
13	D. M.	25,50	0	53	B. F.	12,00	0

Un coup d'œil sur les chiffres précédents montre qu'il n'y a aucune espèce de corrélation entre le taux de l'éosinophilie et le nombre des parasites expulsés, ce qui ne peut surprendre quand on connait l'irrégularité et l'inconstance des anthelmintiques dans l'ankylostomasie. L'examen du sang a eu lieu le jour même où les mineurs ont absorbé le remède et les ankylostomes expulsés ont été recherchés avec soin dans les selles.

Une autre circonstance vient rendre encore plus difficile à résoudre la question de savoir si le taux de l'éosinophilie est fonction du nombre de parasites. La plupart des mineurs atteints d'ankylostomasie sont — nous parlons de la Société Cockerill — soignés dès les premiers symptômes de l'affection. A ce moment ils ne sont pas suffisamment affaiblis pour devoir suspendre tout travail. Aussi presque tous redescendent-ils dans la mine dès le lendemain ou le surlendemain du jour où ils se sont soumis au traitement. Quelques semaines après, l'examen des selles pratiqué au laboratoire de la Société révèle la présence des œufs caractéristiques. De

nouveau soumis au traitement, ils expulsent encore quelques parasites. S'agit-il ici de parasites ayant résisté une première fois au médicament, ou bien — le mineur s'étant dans l'intervalle exposé à se réinfecter — s'agit-il de vers introduits dans ses voies digestives depuis l'époque de la première cure? Nous avons eu l'occasion d'examiner le sang de certains mineurs qui, depuis un an ou deux, ont absorbé 10, 15 et même 20 fois le remède classique (extrait éthéré de fougère mâle et chloroforme) et qui à peu près chaque fois expulsent des ankylostomes en plus ou moins grand nombre. On comprend combien est difficile, dans ces conditions, l'interprétation des faits observés.

Le point de savoir s'il y a fonction entre le pourcentage des éosinophiles et le nombre des parasites serait au contraire très facilement élucidé si se réalisait une idée qui hante déjà plusieurs esprits : l'organisation d'un sanatorium pour ankylostomasiques. Un malade admis serait conservé jusqu'à ce que, à la suite de l'administration répétée du remède, tous les ankylostomes fussent expulsés; cette guérison serait vérifiée par des examens fréquents des selles. On arriverait ainsi rapidement à établir si le pourcentage en éosinophiles dépend exclusivement du nombre des parasites, ou s'il est fonction à la fois du nombre des ankylostomes et de l'ancienneté de l'affection, ou si d'autres facteurs encore viennent exercer leur influence.

Des recherches entreprises ainsi systématiquement sur des mineurs qui ne seraient plus exposés à des réinfections pendant leur séjour au sanatorium permettraient certainement de résoudre rapidement ces différentes questions. L'examen du sang pourrait devenir alors un bon criterium pour décider quels sont les malades les plus atteints et par suite les plus dignes d'être hospitalisés.

Un dernier point mérite de retenir un instant l'attention. Comme nous l'avons dit précédemment, à l'état de santé, chez l'adulte, la proportion des mononucléaires et des polynucléaires dans le sang circulant est respectivement de 32 % et de 65 à 66 %, ce qui peut s'exprimer en chiffres ronds par le rapport 1 : 2. Dans un grand nombre de maladies infectieuses, pneumonie, érysipèle, angine, rhumatisme articulaire aigu, phlegmons, suppurations aiguës, scarlatine, etc., ce rapport est profondément modifié. Il doit s'exprimer par les chiffres 1 : 5 et même 1 : 10, le nombre des polynucléaires passant de 66 à 80, 90 et 95 %.

Au contraire la variole et la varicelle déterminent un renversement de la formule en sens opposé; la proportion des mononucléaires pouvant atteindre 50 à 60 %, le rapport des mononucléaires aux polynucléaires doit s'exprimer par 1 : 1 ou 1 : 0,66. Il en est de même dans la coqueluche,

les oreillons. Dans la syphilis et la tuberculose, on trouverait tantôt une augmentation des mononucléaires, tantôt une augmentation des polynucléaires, suivant la phase de la maladie probablement; les auteurs ne sont pas complètement d'accord à ce sujet.

Il nous a paru intéressant de rechercher quelle était la valeur de ce rapport et quelles étaient ses variations chez les ankylostomasiques.

Il est évident que l'apparition d'un nombre plus ou moins élevé d'éosinophiles dans le sang modifiera les chiffres indiquant le pourcentage des autres éléments; mais le rapport entre ces éléments conservera la même valeur et s'exprimera toujours par les mêmes chiffres, si la cause qui a provoqué l'éosinophilie n'a pas influencé en même temps les autres variétés leucocytaires.

Supposons un sang dans lequel se trouvent 20 °/₀ de mononucléaires, 60 °/₀ de polynucléaires, et 20 °/₀ d'éosinophiles. Le rapport que nous envisageons sera 20 : 60, c'est-à-dire 1 : 3. Si les éosinophiles n'existaient pas, les chiffres seraient 25 °/₀ pour les mononucléaires et 75 °/₀ pour les polynucléaires; mais le rapport 1 : 3 n'est pas modifié.

Nous avons indiqué dans la dernière colonne à droite de nos tableaux la valeur de ce rapport, sous la rubrique M : P. Nous voyons d'abord que ce rapport varie de 1 : 1 jusqu'à 1 : 12,3. Tantôt on a des chiffres plus élevés que la normale 1 : 2 avec des pourcentages d'éosinophiles peu considérables; exemples : 1 : 3,8 avec 6,61 °/₀; 1 : 12,3 avec 5,84 °/₀. D'autre part, on trouve des valeurs supérieures à la normale avec des pourcentages en éosinophiles très conséquents; exemples : 1 : 5 avec 18,62 °/₀; 1 : 2,7 avec 23,33 °/₀.

Inversément on a des chiffres voisins ou inférieurs au rapport habituel 1 : 2 avec des pourcentages élevés; exemples : 1 : 1,2 avec 20,00 °/₀; 1 : 1,4 avec 32,67 °/₀, tout aussi bien qu'avec des valeurs faibles en éosinophiles; exemples : 1 : 1 avec 8,15 °/₀; 1 : 1,9 avec 7,00 °/₀.

Ces résultats n'autorisent — nous paraît-il — aucune conclusion.

Voici maintenant un tableau donnant les résultats de deux examens de sang pratiqués à des intervalles variables chez le même malade.

TABLEAU B.

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
3	17—2—03	D. C.	19	20,96	0,50	46,29	32,25		1 : 2,3
39	7—4—03	»	»	21,83	0,50	38.17	39,50	49 j.	1 : 1,7
4	17—2—03	K. L.	18	18,90	0,40	63,97	16,73		1 : 3,3
31	7—4—03	»	»	25,67	0,33	22,00	52,00	49 j.	1 : 0,86

TABLEAU B *(suite)*.

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
5	17—2—03	L. C.	30	38,04	0,42	53,14	8,40		1 : 1,4
44	7—4—03	»	»	36,84	0,50	57,33	5,33	49 j.	1 : 1,5
9	24—2—03	H. H.	26	26,00	1,00	66,00	7,00		1 : 2,5
67	9—6—03	»	»	30,00	0,34	62,66	7,00	105 j.	1 : 2,1
10	24—2—03	M. J.	34	19,81	1,13	49,03	30,03		1 : 2,5
48	7—4—03	»	»	22,33	1,00	46,50	30.17	42 j.	1 : 2,1
11	24—2—03	E. H.	23	36,11	0,83	53,06	10,00		1 : 1,5
47	7—4—03	»	»	24,90	0,46	68,64	6,00	42 j.	1 : 2,7
13	24—2—03	D. M.	21	21,50	0,75	52,25	25,50		1 : 2,4
69	9—6—03	»	»	26,00	0.50	49,00	24,50	105 j.	1 : 1,9
16	7—3—03	H. T.	36	12,82	0,64	64,32	22,22		1 : 5
41	7—4—03	»	»	24,33	0,33	59,34	16,00	31 j.	1 : 2,4
18	17—3—03	D. V.	27	31,00	0,66	56,67	11,67		1 : 1,8
36	7—4—03	»	»	18,64	0,64	74,93	5,79	21 j.	1 : 4
22	31—3—03	D A.	24	21,87	0,53	69,20	8,40		1 : 3,1
56	2—6—03	»	»	20,17	0,50	70,00	9,33	63 j.	1 : 3,5
23	31—3—03	F. A.	29	31,39	0,44	62,52	5,65		1 : 2
38	7—4—03	»	»	29,83	0,50	63,50	6,17	7 j.	1 : 2,1
24	31—3—03	M. J.	33	20,11	0,44	75,00	4,45		1 : 3,7
33	7—4—03	»	»	20,80	0,40	71,60	7,20	7 j.	1 : 3,4
46	7—4—03	H.	36	28,83	0,50	51,84	18,83		1 : 1,8
68	9—6—03	»	»	16,72	0,71	62,14	20,43	63 j.	1 : 3,7
51	19—5—03	H. J.	34	30,00	0,83	53,67	15,50		1 : 1,8
57	9—6—03	»	»	27,00	0,50	46,50	26,00	21 j.	1 : 1,7
53	19—5—03	B. F.	27	29,08	0,46	58,46	12,00		1 : 2
65	9—6—03	»	»	20,00	0,50	69,50	10,00	21 j.	1 : 3,5
55	2—6—03	K. A.	27	29,44	0,64	62,72	7,20		1 ; 2,1
59	9—6—03	»	»	25,00	0,66	65,50	8,84	7 j.	1 : 2,6
19	17—3—03	L. F.	32	19,00	0,22	77.58	3,20		1 : 4,1
49	7—4—03	»	»	16,00	0,30	81,70	2,00	21 j.	1 : 5,1
20	17—3—03	D. A.	19	13,78	0,43	82,61	3,18		1 : 6,1
66	9—6—03	»	»	16,50	0,67	81,33	1,50	84 j.	1 : 4,9

Les deux derniers cas du tableau : L. F. et D. A. doivent être rangés à part. Le premier L. F. a pris à 3 reprises différentes le remède sans jamais expulser d'ankylostomes, le second s'y est soumis une fois avec le même résultat négatif. Il n'y a eu malheureusement aucun examen des selles pour le 1er cas; pour le 2d, D. A. l'examen des selles que nous avons pratiqué nous-mêmes à deux reprises a toujours été négatif. Il s'agit donc ici de mineurs qui, pour le moment du moins, ne sont pas ou ne sont plus atteints d'ankylostomasie.

Chez certains malades, comme nous le montre le tableau B, le pourcentage d'éosinophiles reste constant; exemples : 30,03 % et 30,17 % après 42 jours; — 7 % et 7 % après 105 jours; ou ne subit que de faibles oscillations : 5,65 % et 6,17 % après 7 jours; — 25,50 % et 24,50 % après 105 jours. Chez d'autres il subit au contraire d'importants changements. Le plus typique est celui de K. L. dont le pourcentage est passé, en 7 semaines, de 16,73 % au chiffre énorme de 52,00 %. Il eût été intéressant de suivre ce cas; malheureusement l'ouvrier a quitté la Société Cockerill peu de temps après le 2d examen. Notons en outre qu'il ne s'est jamais trouvé, de par son affection, hors d'état de travailler. Son aspect extérieur n'indiquait pas non plus un état d'anémie particulièrement accentué.

Inversément, on trouve des individus chez lesquels le taux des éosinophiles est en diminution : 22,22 % contre 16,00 % 31 jours après; — 11,67 % contre 5,79 % 21 jours après.

Comment interpréter ces variations dans la teneur en éosinophiles du sang des malades? Ici encore on serait tenté d'admettre que l'augmentation du nombre des parasites hébergés chez un sujet donné entraîne comme conséquence l'élévation du taux des éosinophiles, et que, inversément, l'élimination, sous l'influence de remèdes appropriés, d'une certaine quantité de vers amène au bout d'un certain temps la réduction de ce taux.

Malheureusement il nous est impossible, étant donné le mode de vie des malades examinés, d'apporter la moindre preuve en faveur de cette hypothèse.

On comprendra que les mêmes raisons nous ont empêché de résoudre une des questions que nous nous étions proposé d'élucider en commençant nos recherches : combien de temps après la guérison, c'est-à-dire, après l'expulsion du dernier parasite, le sang d'un ankylostomasique est-il revenu à sa formule leucocytaire normale? Il va de soi que, s'il était établi que 15 jours ou un mois après l'expulsion du dernier ankylostome, le sang a repris son équilibre leucocytaire, on serait en possession d'un excellent

moyen pour établir le diagnostic de guérison. A l'heure actuelle, ce diagnostic présente en quelque sorte un caractère négatif : on déclare un individu guéri quand on ne trouve plus d'œufs d'ankylostome dans ses selles. Encore faut-il plusieurs examens négatifs faits avec soin avant d'acquérir cette conviction, de même que pour pouvoir affirmer la guérison d'une blennorrhagie, il faut, au cours d'examens répétés, ne pas trouver de gonocoques.

Ce retour du sang à l'état normal est assez rapide par exemple après des suppurations, quand le pus a trouvé une voie d'évacuation, dans la pneumonie franche, après la crise. Il est au contraire assez lent après certaines affections comme la variole, la fièvre typhoïde (plusieurs mois). De plus, il y a entre la période d'état des affections cycliques et l'équilibre physiologique une phase de transition caractérisée ordinairement par l'apparition dans le sang de formes leucocytaires anormales, ou par un renversement de la formule leucocytaire observée pendant la maladie. Ainsi CHANTEMESSE et REY ont montré que dans l'érysipèle les polynucléaires, dont la proportion est considérablement augmentée pendant la période fébrile, diminuent pendant la convalescence au point de devenir moins nombreux que dans le sang normal.

Mais il faut tenir compte de cette considération que le mécanisme qui provoque l'éosinophilie n'est propablement pas identique à celui qui met en jeu les réactions leucocytaires quand l'organisme doit se défendre contre une invasion microbienne.

Dans le cours des maladies infectieuses les éosinophiles disparaissent à peu près totalement pour reparaître au moment de la convalescence et dépasser même notablement, pendant quelques jours, le taux normal. Il en est ainsi notamment dans l'érysipèle, la rougeole et spécialement la scarlatine. Au contraire dans l'ankylostomasie la caractéristique semble être une mise en circulation exagérée de globules à granulations éosinophiles.

Quant au rapport entre les mononucléaires et les polynucléaires, il ne paraît pas suivre les variations du taux des éosinophiles. Tantôt il augmente quand le pourcentage des éosinophiles diminue, tantôt le contraire. Il nous avait semblé que d'ordinaire la proportion des neutrophiles augmentait quand celle des éosinophiles diminuait, mais cette impression ne s'est pas confirmée.

Ici encore nous ne pouvons donner aucune interprétation des résultats observés. Il est probable que ces variations sont sous la dépendance de plusieurs facteurs dont la plupart nous échappent.

TABLEAU C.

N° d'ordre	Dates	Noms	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
2	17—2—03	C. L.	25	32,10	0,64	38,55	28,71		1 : 1,2
37	7—4—03	»	»	35,33	0,50	42,17	22,00	49 j. } 112 j.	1 : 1,2
70	9—6—03	»	»	25,67	0,33	61,67	12,33	63 j.	1 : 2,4
6	17—2—03	G. J.	22	23,17	1,39	46,26	25,22		1 : 2
30	7—4—03	»	»	25,50	0,67	37,33	36,50	49 j. } 98 j.	1 : 1,4
54	26—5—03	»	»	20,50	0,83	56,67	22,00	49 j.	1 ; 2,7
7	24—2—03	H. L.	32	31,73	1,00	41,65	25,62		1 : 1,3
35	7—4—03	»	»	29.39	1,39	56,52	12,70	42 j. } 105 j.	1 : 1,9
61	9—6—03	»	»	20,80	0.70	61,50	17,00	63 j.	1 : 2,9
12	24—2—03	D. G.	38	17,46	0,55	55,46	26,53		1 : 3,2
40	7—4—03	»	»	19,00	0,50	50,53	30,17	42 j. } 105 j.	1 : 2,6
71	9—6—03	»	»	25,83	0,84	55,33	18,00	63 j.	1 : 2,1
14	5—3—03	W. J.	29	24,50	0,56	64,22	10,72		1 : 2,6
45	7—4—03	»	»	22,90	0,40	64,90	11,80	33 j. } 96 j.	1 : 2,8
63	9—6—03	»	»	20,00	0,47	67,33	12,20	63 j.	1 ; 3,4
17	17—3—03	V. F.	52	19,69	0,77	67,08	12,46		1 : 3,3
43	7—4—03	»	»	26,93	0 27	62,80	10,00	21 j. } 84 j.	1 : 2,3
64	9—6—03	»	»	27,67	0,50	62,50	9,33	63 j.	1 : 2,2

Nous consignons dans le tableau C les résultats de l'examen du sang répétés 3 fois chez le même individu. Nous y voyons, comme dans le tableau B, le taux des éosinophiles diminuer chez certains malades — G. L., 28,71 %, 22,00 %, 12,33 % — augmenter chez d'autres, ou encore suivre une courbe irrégulière, sans que rien nous autorise à attribuer ces modifications à des changements parallèles survenus dans le nombre des parasites.

Quelques détails au sujet du cas de W. J. Il s'agit d'un mineur atteint d'ankylostomasie depuis au moins un an et demi au moment de nos recherches. L'examen des selles montre régulièrement la présence des œufs. A deux reprises, il a pris l'extrait éthéré de fougère mâle avec chloroforme sans expulser un seul ankylostome. Une chose est donc certaine : il ne s'est pas débarrassé d'un seul de ses parasites, Or, descendant chaque jour dans la mine, il est exposé à ingérer des larves d'ankylostomes. Il est probable que, du 5 mars au 9 juin, il a augmenté de quelques unités le nombre de ses parasites. Le taux des éosinophiles

de son sang a passé pendant le même temps de 10,72 % au 5 mars à 11,80 au 7 avril et à 12,20 au 9 juin. Le nombre des ankylostomes n'ayant pas diminué, l'augmentation d'ailleurs légère du chiffre des éosinophiles peut donc être rapportée dans ce cas, soit à la durée du séjour des parasites, soit à l'augmentation de leur nombre.

Les variations du rapport des mononucléaires aux polynucléaires en fonction du chiffre des éosinophiles ne donnent pas lieu à d'autres remarques que celles qui ont été formulées précédemment.

Nous avons recherché un certain nombre de fois la leucocytose totale, c'est-à-dire le nombre des globules blancs par millimètre cube. On sait que le chiffre moyen adopté par la majorité des auteurs est de 7000 à 8000 leucocytes par millimètre cube chez l'homme adulte. Voici un tableau indiquant les résultats obtenus.

TABLEAU D.

N° d'ordre	Noms	Age	Eosin.	M : P	Leucocytose totale	N° d'ordre	Noms	Age	Eosin.	M : P	Leucocytose totale
12	D. G.	38	26,53	1 : 3,2	16.050	25	P. J.	22	21,72	1 : 2,2	13.600
13	D. M.	21	25,50	1 : 2,4	9.450	26	B. S.	30	5,84	1 : 12,3	12.500
21	H. A.	27	18,62	1 : 5	18.600	27	K.	41	32,67	1 : 1,4	9.100
22	D. A.	24	8,40	1 : 3,1	15.700	28	V. J.	48	6,61	1 : 3,8	9.450
23	F. A.	29	5,65	1 : 2	9.400	29	R. E.	21	8,15	1 : 1	8.850
24	M. J.	33	4,45	1 : 3,7	6.800	—	—	—	—	—	—

Les nombres trouvés sont en général plus élevés que la normale. Ce résultat est conforme à l'opinion des auteurs qui se sont occupés de la question.

Il n'est pas possible, d'après ces quelques numérations, de décider s'il y a une relation entre le taux des éosinophiles et la leucocytose totale. Nous voyons des chiffres très forts d'éosinophiles coïncider avec une hyperleucocytose manifeste, 26,53 % d'éosinophiles avec 16.050; 18,62 % avec 18.600. Dans un autre cas on ne trouve avec 32,67 % d'éosinophiles, qu'une augmentation légère de la leucocytose totale : 9.100.

Il ne nous a paru exister aucune relation entre la valeur de la leucocytose totale et le rapport des mononucléaires aux polynucléaires. Cette relation se manifeste de façon très nette dans les maladies infectieuses en général, où, en même temps que la leucocytose s'élève, les polynucléaires deviennent beaucoup plus nombreux par rapport aux mononucléaires.

L'éosinophilie, avons-nous dit précédemment, n'est pas caractéristique

de l'ankylostomasie. Nombreux en effet sont les cas dans lesquels elle se manifeste à un degré plus ou moins élevé. Un premier ordre de faits est relatif à des maladies de la peau : la dermatite herpétiforme de Dühring, la lèpre, où l'augmentation du nombre des éosinophiles paraît constante. On l'a signalée aussi dans le pemphigus, certains prurigos, certains urticaires aigus.

Nous avons indiqué déjà la réapparition des éosinophiles en nombre supérieur à la normale pendant la convalescence des maladies infectieuses au cours desquelles ils avaient à peu près totalement disparu. Il faut mentionner ici l'érysipèle, la rougeole et surtout la scarlatine. Il est intéressant de noter cette éosinophilie passagère dans des maladies infectieuses où l'on observe également une éruption du côté de la peau. On a signalé encore une certaine éosinophilie dans le sang des asthmatiques; dans certains cas de tumeurs de la rate; dans quelques intoxications.

Une dernière catégorie de faits est constituée par les différents cas où l'éosinophilie dépend de la présence de parasites dans le corps humain.

L'ankylostomasie peut s'y ranger en première ligne. Le botriocéphale détermine aussi de l'éosinophilie; de même le tœnia. Nous avons eu l'occasion d'examiner le sang d'un individu porteur de tœnia et nous avons obtenu les chiffres suivants :

Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.	M : P
28,55	0,65	56,77	14,03	1 : 2

Notons en passant que le rapport des mononucléaires aux polynucléaires est, en chiffres ronds, 1 : 2, c'est-à-dire le rapport normal.

La présence de l'ascaris lombricoïde se traduit également par l'apparition de l'éosinophilie.

Les parasites intestinaux ne sont pas seuls à provoquer la mise en circulation d'une plus grande quantité d'éosinophiles : les trichines, logées dans les muscles, ont une action analogue. Dans la filariose, où les embryons du parasite se trouvent à certains moments dans le sang lui-même, l'éosinophilie atteint des proportions énormes. Enfin, signalons que l'existence de cysticerques dans les kystes hydatiques du foie se traduit également par l'éosinophilie, à condition que le parasite soit vivant. On a publié dernièrement un cas très intéressant de kyste à échinocoques dans lequel manquait la réaction éosinophilique; l'examen des vésicules hydatiques après l'ouverture de la poche a démontré la mort des parasites.

Dans le but de savoir si la composition du sang est rapidement

influencée par la présence des parasites intestinaux, nous avons institué quelques expériences chez les animaux. Le chien étant à peu près réfractaire à l'infestation par l'ankylostome humain, nous avons choisi un parasite qui se rencontre fréquemment chez cet animal : le tœnia serrata.

Deux jeunes chiens ont été nourris exclusivement avec du pain et du lait, pour éviter des contaminations accidentelles. Leur sang ayant été examiné à plusieurs reprises, nous leur avons fait ingérer à chacun une vingtaine de cysticerques de tœnia serrata prélevés dans le mésentère et l'épiploon du lapin. L'ouverture et l'examen de quelques cysticerques nous avait montré la parfaite vitalité du parasite.

Nous avons alors pratiqué régulièrement des examens de sang tous les 8 jours pendant 3 mois. Chose curieuse, nous n'avons pas constaté l'élévation du taux des éosinophiles à laquelle nous nous attendions. Et cependant les deux chiens étaient porteurs chacun de plusieurs tœnias, comme l'a démontré l'autopsie.

Le résultat négatif de cette expérience nous a naturellement forcé d'abandonner une autre qui n'en est en quelque sorte que la contre-partie : combien de temps après l'expulsion des parasites le sang a-t-il repris sa composition leucocytaire normale?

Nous nous proposons de reprendre ces expériences en nous adressant à des hôtes et à des parasites de diverses espèces.

On est loin d'être fixé à l'heure actuelle sur le mécanisme suivant lequel la présence de parasites entraîne l'éosinophilie. On est généralement porté à invoquer l'existence d'une substance toxique secrétée par les vers, résorbée au niveau de l'intestin et qui irait irriter d'une façon spéciale les organes hématopoïétiques. Mais jusqu'à présent aucun fait expérimental n'est venu — que nous sachions — confirmer cette hypothèse.

ARSLAN a bien extrait de l'urine de malades atteints d'ankylostomasie une substance qui, injectée à des lapins, reproduisait chez eux les symptômes de l'anémie, mais il n'a pas été question de l'éosinophilie.

Disons cependant que DOMINICI a réussi à provoquer une poussée d'éosinophilie chez des lapins, avec surproduction de myélocytes éosinophiles dans la moëlle osseuse en provoquant chez eux une suppuration oculaire prolongée.

Nous avons voulu voir si en injectant directement dans le sang des produits provenant des ankylostomes eux-mêmes, on n'obtiendrait pas une réaction éosinophilique.

Des ankylostomes sont rincés soigneusement à l'eau, puis broyés dans

un mortier en verre avec une solution de NaCl à 7 °/oo. La solution filtrée est injectée dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin. Les 5 c.c. ainsi injectés représentent une quinzaine d'ankylostomes. Une prise de sang faite immédiatement avant nous avait permis d'établir la leucocytose totale et le pourcentage des différentes variétés de globules blancs. Des examens du sang, répétés d'heure en heure la 1re journée, puis 2 fois en 24 heures les jours suivants, nous ont montré que la réaction se produisait suivant la modalité ordinaire d'une infection banale. Il y avait — succédant à une hypoleucocytose de courte durée — une augmentation notable du nombre des globules blancs par millimètre cube, en même temps que s'élevait la proportion des polynucléaires. Les éosinophiles diminuaient au contraire. Au bout de quelques jours le sang avait repris sa constitution normale, sans qu'à aucun moment on pût noter une élévation du taux des éosinophiles. L'expérience répétée sur d'autres lapins a donné des résultats analogues.

Nous espérons pouvoir reprendre cette question en modifiant le modus operandi.

Une dernière question nous reste à envisager : l'examen du sang peut-il être de quelque utilité dans l'ankylostomasie ? Nous pensons pouvoir répondre affirmativement. Sans doute la technique de l'examen est un peu délicate; elle ne l'est cependant guère plus que celle qui permet la recherche des bacilles de Koch dans les crachats ou des bacilles diphtéritiques dans un dépôt angineux suspect.

Il suffit d'ailleurs d'étaler une gouttelette de sang sur un porte-objet et de la sécher rapidement par agitation à l'air pour pouvoir — sans fixation ni coloration d'aucune sorte — reconnaître avec un peu d'habitude les globules éosinophiles grâce à la réfringence toute spéciale de leurs granulations. Un examen très rapide au microscope, par exemple avec un objectif 6 de Leitz et un oculaire 3, permet de reconnaître l'éosinophilie quand elle est un peu notable, puisque dans le sang normal la proportion de ces leucocytes ne dépasse pas 2 à 3 °/o. L'examen de préparations fixées et colorées, nécessaire quand l'éosinophilie ne dépasse pas 4 à 6 °/o, n'est pas indispensable quand elle atteint 10, 15, 20 ou 30 °/o.

S'il est vrai qu'à l'heure actuelle l'examen du sang ne nous permet pas de fixer la gravité de l'affection ou d'établir le diagnostic de guérison, tout au moins peut-il nous aider à établir le diagnostic de la maladie.

Sans doute l'existence d'une proportion anormalement élevée d'éosinophiles dans le sang n'est pas pathognomonique de l'ankylostomasie. Mais, étant prévenu, on évitera aisément l'erreur provenant de la coexistence

d'une affection cutanée ou de la convalescence d'une des maladies infectieuses mentionnées précédemment.

Le diagnostic de l'ankylostomasie repose exclusivement aujourd'hui sur la constatation dans les selles des œufs caractéristiques du parasite. Il arrive cependant, quand les vers sont peu nombreux et que cet examen n'est pas suffisammeut soigneux, que le résultat soit négatif.

J'ai eu l'occassion d'examiner le sang d'un houilleur chez lequel on soupçonnait l'ankylostomasie, bien que l'examen des selles n'eût pas permis de retrouver d'œufs. La constatation d'une éosinophilie d'environ 15 % nous a permis d'établir le diagnostic, lequel a été confirmé par des examens ultérieurs des selles et par l'évacuation d'un certain nombre d'ankylostomes sous l'influence d'un anthelmintique approprié.

On comprend d'autre part que le seul examen des selles peut prêter à certaines fraudes, quand l'ouvrier a intérêt à dissimuler l'affection dont il est atteint, par exemple, lors de la visite d'embauchage dans un charbonnage non encore infecté et qui veut se mettre à l'abri de la contagion. L'examen du sang — d'une exécution rapide si on le pratique sans fixation ni coloration — présente un caractère personnel qui permet de dépister des supercheries de ce genre.

L'éosinophilie ne possède évidemment que la valeur d'un symptôme; mais dans certains cas la recherche de ce signe peut donner d'utiles renseignements.

Conclusions.

L'éosinophilie signalée par les auteurs qui ont étudié l'ankylostomasie, nous a paru être constante dans cette affection.

Nous n'avons pas pu déterminer la date d'apparition de l'éosinophilie après l'infection, ni le moment du retour du sang à l'équilibre physiologique après la guérison.

L'augmentation de la proportion des polynucléaires éosinophiles, avec apparition de quelques rares formes anormales, semble être la principale caractéristique du sang des ankylostomasiques.

La proportion des mononucléaires et des polynucléaires subit des variations qui ne concordent pas avec les variations du taux des éosinophiles.

Nous n'avons pas pu déterminer si le taux de l'éosinophilie est fonction du nombre des parasites, ou s'il dépend encore de l'ancienneté de l'affection, de la résistance de l'organisme ou d'autres facteurs inconnus.

L'éosinophilie, sans être un symptôme pathognomonique de l'ankylostomasie, peut dans certains cas aider au diagnostic de l'affection.

Liège, septembre 1903.

Aus dem Laboratorium der Hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin. Leiter : Geheimer Medicinalrat Professor Dr Brieger.

Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika

von

L. BRIEGER und Dr M. KRAUSE.

Seit einigen Jahren hat der Eine von uns (Brieger) sich verschiedentlich mit der Untersuchung der Pfeilgifte aus Afrika beschäftigt und die Resultate in der Berliner klinischen Wochenschrift(1), resp. in den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft veröffentlicht(2).

Soweit bis jetzt bekannt ist, verwenden die wilden Völker Afrikas die ausserordentlich giftigen, tötlich wirkenden Principien der Acocanthera Arten, der Strophantus Arten und der Kandelaber Euphorbie; und zwar sind es Glycoside, die in den Pflanzen enthalten sind, welche die ausserordentlich giftige Wirkung hervorrufen. Die Glycoside stellen ein Zwischenprodukt der Pflanze beim Aufbau der Stärke aus der aufgenommenen Nahrung dar.

Die Glycoside der Strophantus Species (Strophantus hispidus und Strophantus Kombé) sind wohl bis jetzt verhältnismässig am meisten erforscht.

Die Hauptarbeit hierüber ist die von Franz Feist(3) in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Dieser Autor hat ausserordentlich exact die gewonnenen Producte zerlegt und ihre Spaltungsproducte untersucht. Im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten auf dem Gebiete

(1) Berliner klin. Wochenschr., 1899, No 39; 1900, No 3; 1902, No 13; 1903, No 16.

(2) Berichte d. D. chem. Ges., 1902, H. 13.

(3) Berichte d. D. chem. Ges., 1900, No 328; No 330; No 331.

der Pfeilgiftuntersuchung hat er die Frage nach der chemischen Constitution der giftigen Principien von Strophantus aufgeklärt.

Obwohl sich zahlreiche Forscher auch schon mit der Untersuchung der Glycoside der Acocanthera Arten beschäftigt haben, so ist verhältnissmässig wenig, besonders in Bezug auf die chemische Constitution, über diese aus diesen Pflanzen gewonnenen Körpern bekannt.

Derjenige, der sich selber mit der Untersuchung dieser Gifte befasst, wird leicht die Ursache finden. Es scheint nämlich unmöglich zu sein, die Glycoside der Acocanthera, im Gegensatz zu den Glycosiden der Strophantusarten, krystallisirt zu erhalten. FRASER und TILLIE beginnen den chemischen Teil ihrer 70 Seiten langen Arbeit über Acocanthera Schimperi in dieser Zeitschrift 1899, mit dem Satze : « Die chemische Untersuchung von Pfeilgiften ist gewöhnlich etwas unbefriedigend ». Wenn auch genannte Forscher in langschweifigen Sätzen ihre Krystallgewinnungsmethode angeben, so kann man doch nach längerem genaueren Lesen ihrer Arbeit die Ansicht nicht los werden, dass diesen Krystallen, von denen sie schliesslich am Schlusse sehr vorsichtig sagen, dass manche dem unbewaffneten Ange sichtbar wären, *etwas hypothetisches anhaftet*.

Die folgenden Resultate unserer Untersuchungen wurden aus Hölzern, Blättern und Früchten einer Acocanthera Species gewonnen, die uns durch den kaiserlichen Gouverneur von Deutsch Ost-Afrika übermittelt war. Die Arbeit, die im Auftrage der kaiserlichen Kolonialabteilung des Auswärtigen Amtes angefertigt wurde, wurde im September begonnen. Die uns im August zugegangene Sendung von Holz, Blättern und Früchten der Acocanthera war von zwei verschiedenen Standorten, die eine aus Bogamoyo, die andere aus Mombo, eine frühere stammte aus Tanga. Obwohl alle drei Sendungen Bestandteile der Acocanthera abyssinica sein sollten, weisen besonders die Blätter ein verschiedenes Aussehen auf. Die Blätter von Bagamoyo sind etwas grösser, als die von Tanga und Mombo. Die Blätter von Mombo sind dünner. Die Farbe ist bei allen mehr oder minder grünbraun, jedoch ist die Verschiedenheit der Farbe wohl nur auf die verschiedene Jahreszeit, in welcher die einzelnen Sendungen gepflückt sind, zurückzuführen. Das Holz der Bagamoyo-Art ist viel weniger fest und hat einen etwas schwammigen Charakter im Verhältniss zu den Hölzern der beiden anderen « Arten ».

Auf Wunsch des kaiserlichen Gouverneurs von deutsch Ost-Afrika sandten wir dem hiesigen königl. Botan. Museum zur Begutachtung, ob hier verschiedene Arten vorliegen, von der Sendung aus Mombo und Bagamoyo Früchte und Zweige mit Blättern. Herr Professor SCHUMANN,

von dem genannten Institute, teilte uns mit, dass diese morphologischen Verschiedenheiten nicht zu der Annahme zweier verschiedenen Arten berechtigten ; viel mehr seien diese Verschiedenheiten nur auf ein anderes Klima, sowie auf andere Bodenbeschaffenheit des Standortes zurückzuführen. Herr Professor SCHUMANN ist der Meinung, dass es nur *eine* Acocanthera Art in Afrika giebt und diese ist in Afrika von Abyssinien bis zur Nordgrenze Natals verbreitet. Dieser Ansicht des Herrn Professor SCHUMANN können wir uns nicht anschliessen, da die angestellten chemischen Untersuchungen unserer Ansicht nach das Gegenteil bewiesen haben. Wir haben nämlich gefunden, dass sowohl in dem Holz, wie auch in dem Blättern der Acocanthera von Bagamoyo ein rot brauner Farbstoff in grosser Menge vorhanden ist, der den beiden Arten von Mombo und Tanga *vollkommen* fehlt. Aus einem Kilo Holz erhält man bei der Extraction mit Alkohol als Nebenproduct ca. 15—20 gr. eines pulverigen, leichten, nicht giftigen, rotbraunen Farbstoffs, auf den wir weiter unten noch einmal zurückkommen werden. Wir glauben diese Thatsache allein genügt, um die uns vorliegende Acocanthera von Bagamoyo von der von Mombo und Tanga als eine besondere Art ansprechen zu können.

Die Früchte von Tanga waren kleiner als von Bagamoyo u. Mombo. Leider haben wir nur wenige Früchte erhalten und diese wenige waren bis zu 95 % von Insecten zerfressen, so dass das Fruchtfleisch ein Mehl, durchsetzt von Insectenresten, darstellte. Jedenfalls aber war in den Früchten aller drei « Arten » nur *ein* kugelrundes Samenkorn, etwa 1 cm. im Durchmesser, gelblich, durchscheinend wie Chalcedon und hart, enthalten. FRASER hat dagegen in seiner Arbeit (l. c.) Früchte von Acocanthera Schimperi abgebildet die *zwei bohnenähnliche* Samen enthalten, so dass noch eine weitere Art von Acocanthera anzunehmen ist; in derselben Arbeit führt FRASER noch Acocanthera abyssinica, venenata, spectabilis, deflersii auf. Ferner bespricht FRASER in seiner Arbeit eine Acocanthera edulis, die im Somalilande vorkommt, nicht giftig ist und von verschiedenen Forschungsreisenden als essbar bezeichnet wird. In Bezug auf die Grösse und die Verteilung der Sclerenchymzellen waren bei den uns vorliegenden Producten keine wesentlichen Unterschiede zu bemerken. FRASER und BALFOUR versuchten auch hiermit die Verschiedenheit zweier Acocanthera Species zu beweisen.

Aus allem diesem geht deutlich hervor, dass die Acocanthera verschiedenartig, sowohl in morphologischer als auch in physiologischer Beziehung vorkommt : Wenn auch berücksichtig werden muss, dass viele Pflanzen durch verschiedenartiges Klima, wie durch verschiedene Boden-

beschaffenheit des Standortes manche Abweichungen und Veränderungen aufweisen — wir wollen z. B. nur auf den Unterschied im Giftgehalt von Digitalis im verschiedenen Bodenarten hinweisen — wird man daher, ohne der von einigen Forschern beliebten Arten-spalterei zu huldigen, doch einige Arten bei der Acocanthera unterscheiden müssen.

Zunächst untersuchten wir die Hölzer, Blätter und Früchte der Bagamayo Art. Da wir schon früher einige Versuche mit Tanga-Holz angestellt hatten, ohne eine *krystallisirte* giftige Substanz zu erhalten, so waren unsere jetzigen Versuche mit dem Bagamoyoprodukten in erster Linie darauf gerichtet, das krystallinische giftige Glycosid aus diesem Holz, womöglich in grosser Menge, zu erhalten.

Zu diesem Zwecke wurde fein zerriebenes Holz, sowie Blätter und Früchte der Bagamoyo-Art je mit Alkohol verschiedener Concentration und bei verschiedenen Temperaturen extrahiert. Wir erhielten jedesmal, gleichgiltig welche Temperatur oder Concentration des Alcohols wir anwandten, einen fast dunkel rotbraunen, etwas süsslich aromatisch riechenden, stark schäumenden Extract. Diese Flüssigkeit versetzten wir mit Bleiessig, filtrierten, entbleiten nach dem Neutralisieren mit kohlensaurem Kalk mit Schwefelwasserstoff, filtrierten wieder und dampften den Alkohol im Vacuum bis auf ca. 100 c.c. ein.

Liessen wir die entbleite und filtrierte alkoholische Lösung in der Kälte stehen, so schieden sich einige nicht giftige Nadeln ab, die beim Erhitzen im Röhrchen unter Explosion verbrannten und Blei zurückliessen. Da wir von diesem nicht giftigen Nebenproduct nur ausserordentlich wenig erhielten, haben wir diesen Körper nicht weiter untersucht. Beim Eindampfen im Vacuum schied sich aus der alkoholischen Extraction besonders beim Zusetzen von Wasser ein rotbrauner Farbstoff in reichlicher Menge ab, ausserdem bewirkte der Wasserzusatz auch noch das Ausfällen des noch in Lösung befindlichen Gummis.

Diese mit Wasser versetzte und filtrierte Lösung wurde dann bei möglichst niedrieger Temperatur im Vacuum bis zu einer syrupartigen Flüssigkeit concentriert. Diese Flüssigkeit liessen wir im Exsiccator über Chlorcalcium stehen, bis schliesslich nur noch eine gelbbraune durchsichtige Substanz von der Consistenz von weichem Wachs zurückblieb. Während dieser ganzen Manipulation der Concentrierung und Reinigung, die viele Tage in Anspruch nahm und absichtlich unterbrochen wurde, wurden niemals auch nur Spuren von Krystallbildung wahrgenommen.

Es wurden sodann neue Extractionen vorgenommen und nach den von FRASER(1) und von ARNAUD(2) angegebenen Methoden verarbeitet, nach welchen diese Forscher aus einer Acocanthera Spec. ein krystallsirtes Glycosid erhalten haben. Sämmtliche Versuche blieben ohne Erfolg. Statt des Bleiessigs verwandten wir frisch gefälltes Bleihydroxyd; ferner fällten wir nur mit Kalk. Bei der Kalk-Blei Fällung erhielten wir ein schön krystallisirendes Nebenproduct einer nicht giftigen organischen Verbindung, die sich zuletzt beim Concentrieren der gereinigten Giftflüssigkeit über Chlorcalcium abschied. Diese Verbindung ist leicht zersetzlich, reagiert neutral und krystallisiert meist in Nadeln, jedoch wurden durch Umkrystallisieren aus verd. Alkohol einige einfache Octaeder des regulären Systems erhalten; diese, wie die Flüssigkeit, zeigten optische Isotropie. Statt der alkoholischen Extraction wandten wir die wässerige an und reinigten sowohl mit Blei als auch mit Kalk. Hier stellten sich beim Eindampfen im Vacuum grosse Schwierigkeiten entgegen, da die mit in Lösung gegangenem sich langsam abscheidenden Eiweisskörper im Verein mit dem noch in Lösung befindlichen Farbstoff das ohnehin starke Schäumen der Flüssigkeit vergrösserten. Wir erhielten nach dieser Methode auch schliesslich nur unseren gelbbraunen durchsichtigen Syrup, wie vorher ohne jegliche Spur von Krystallbildung. Da dieser Syrup mit Wasser keine Krystalle lieferte, versuchten wir ihn mit Hülfe anderer Lösungsmittel zur Krystallisation zu bringen. Der Giftsyrup ist leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, sehr wenig in Aether, Aceton und Chloroform, fast gar nicht in Petrolaether, Benzol, Xylol, Ligroïn. Bei Zusatz von absol. Alkohol entsteht ein weisser Niederschlag, der sich sehr bald als ein brauner Syrup, ölartig zu Boden setzt, um sich schliesslich aufzulösen. Ebenso entsteht ein weisser Niederschlag bei Zusatz von wasserfreiem Aether zur alkoholischen Lösung; auch dieser zieht sehr schnell Wasser an und setzt sich ölartig ab. Wir versuchten nun den noch etwa 18 % Wasser enthaltenden Syrup den wir möglichst schnell mit Alkohol verrieben und gelöst hatten durch wasserfreien Aether zu fällen ohne Zutreten von feuchter Luft. Zu diesem Zweck wurde die Fällung mittels Aether und Abfiltrieren des Aether-Niederschlages in einem grossen Glockenexsiccator über Chlorcalcium bei Abschluss der Luft vorgenommen. Wir beobachteten jedoch, dass der abfiltrirte Niederschlag in dem Augenblick, wo er mit der Luft in Berührung kam, Wasser anzog

(1) FRASER : Pharm. Journ. u. Transact., 1893.
(2) ARNAUD : Compt. rend., 1888, 107; 1898, 126.

und wieder seine syrupartige Consistenz annahm. Wir kamen nun zu der Vermutung, dass die wasserhaltige Substanz einen ausserordentlich niedrigen, weit unter Null liegenden Schmelzpunkt besitze. Da wir Kältemischungen schon bei der Fällung mit Aether ohne Erfolg angewandt hatten, übergossen wir im Becherglass einige Tropfen von sorgfältig gereinigten Giftsyrup mit flüssiger Luft; fast nach Verdunsten der flüssigen Luft boten sich uns reguläre Krystalle von ca. 2 mm. Axenlänge dar, die nach 1 Minute etwa infolge der steigenden Temperatur wieder verschwanden Dieses Phänomen lässt uns die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, dass man auf diese Weise noch manche andere interessante, chemisch einheitliche Körper, die man bis jetzt für amorph gehalten hat, wenn auch nur für kurze Zeit, krystallisirt wird erhalten können.

Unsere Versuche mit flüssiger Luft, die wir auch nach anderer Richtung fortsetzen werden, hatten sich der freundlichen Unterstützung des Direktors der Markt und Kühlhallen Gesellschaft in Berlin, Herrn KRÜGER, zu erfreuen im Einverständniss mit Herrn Geheimrat v. LINDE, München. Der ca. 18 % Wasser enthaltende Giftsyrup, den wir, gleichgiltig nach welcher Methode wir arbeiteten, erhielten, reagiert schwach sauer, *dreht die Polarisationsebene des Lichtes nicht,* giebt mit FEHLING'scher Lösung eine Reduction und ist optisch isotrop. Eine grössere Portion dieses Syrups ca. 5 gr. wurde in wenig Wasser gelöst und wiederholt mit Bleihydroxyd und mit Thierkohle gereinigt, sodann auf die frühere Concentration im Vacuum-exsiccator gebracht, mit absolutem Alkohol aufgenommen und wiederholt mit Aether extrahirt und wieder concentrirt. Diese auf das Sorgfältigste gereinigte Substanz wurde zur Elementaranalyse verwandt.

Ein Teil der Substanz wurde im Vacuum-Trockenschrank bis 104° getrocknet; es ergab sich ein Wassergehalt von 18,92 % Wasser.

WASSERBESTIMMUNG.

0,1955 gr. Substanz verlor bis zur Gewichtsconstanz 0,0370 gr. = 18,92 % H_2O.

C UND H BESTIMMUNG

I. *Wasserhaltige Substanz.*

Angew. 0,1929 gr. S. ergaben 0,1263 gr. H_2O = 5,9 % H
» » » » » 0,2547 gr. CO_2 = 36,01 % C
auf trockene S. berechnet = 44,4 % C.

II. *Wasserfreie Substanz.*

Angew. S. 0,1593 gr. ergaben 0,0928 gr. H_2O = 6,47 % H.
» 0,2546 gr. CO_2 = 43,6 % C.

ANALYSEN.

	C	H
I.	44,4	7,2
II.	43,6	6,5

Aus diesen Analysen geht deutlich hervor, dass man es mit einem neuen « amorphen » Glycosid zu thun hat, da die von Brieger und anderen Forschern aus Acocanthera-Arten bisher isolirten « amorphen » Glycoside einen Kohlenstoffgehalt von einigen 50 % hatten; es ist also nicht identisch mit dem von Brieger benannten Abyssinin oder dem von Arnaud beschriebenen « amorphen » Ouabain ». Leider gestattete uns die geringe Ausbeute an Material, ca. 3—5 gr. Gift-Syrup pro Kilo Holz, nicht genauere Untersuchungen der Spaltungsproducte anzustellen. Wie schon erwähnt, dreht die Flüssigkeit nicht die Polarisationsebene des Lichtes.

Nach vielen Vorversuchen bestimmten wir die Dosis letalis bei Tieren; und zwar betrug diese 2,4 mgr pro Kilo Meerschwein. Der Tod trat innerhalb 30 Minuten unter Brech- und Krampferscheinungen und Harn und Kotabgabe ein. Das Gift wurde dem Meerschwein unter die Bauchhaut gespritzt. Dieselbe Dosis pro Kilo Kaninchen zeigte ausser einigen vorübergehenden Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten keine sichtbareren Wirkungen. Dieses Glycosid anästhesirt im Gegensatz zu den früher beschriebenen nicht die Cornea und erweitert nicht die Pupille. Wir glauben ferner die Beobachtung gemacht zu haben, dass auch das reine Gift im Exsiccator und im Dunkeln aufgehoben im Laufe der Zeit an Giftwirkung verliert. Dasselbe ist bereits von Forschungsreisenden über die Pfeilgifte berichtet worden. Der Giftsyrup auf 100° im Trockenschrank erhitzt ist vollständig ungiftig. Wurde eine Lösung des Glycosids mit ein Paar Tropfen verd. Salzsäure versetzt und auf 70° erwärmt so schieden sich nach einigen Stunden in der Kälte wenige Nadeln ab, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Etwa 2 mgr. dieser Nadeln aufgelöst und unter die Bauchhaut gespritzt töteten ein Meerschwein in 1 Stunde ohne Brechreiz, unter allgemeinen Krampferscheinungen, wobei die Tiere hoch in die Luft geschleudert wurden. Der Brechreiz und die Zwerchfellkrampferscheinungen, wie sie bei den bisher beschriebenen Giften beobachtet wurde, war bei dem vorher besprochenen Körper nicht wahrzunehmen.

Natürlich waren wir bestrebt nicht nur die giftigen Principien dieser Acocanthera zu erforschen, sondern auch ein Mittel zu finden, dass im Stande ist, die starke Giftwirkung auf den Organismus aufzuheben. Da frühere Versuche der Immunisierung fehlschlugen, versuchten wir diesmal auf fermentativen Wege, diese wichtige Frage zu lösen. Bekanntlich sind in verschiedenen Früchten, in denen giftige, resp. Giftgruppen enthaltende Glycoside gefunden wurden, auch Fermente nachgewiesen, die

diese Glycoside spalten, so z. B. ist in der Bittermandel das Glycosid Amygdalin und das Ferment, das Emulsin, enthalten. Dieses Ferment Emulsin spaltet das Amygdalin in Stärke und Blausäure. Wir vermuten daher, dass in dem Fruchtfleisch, das bei den früheren Arten von Brieger als nicht giftig befunden ist, auch ein Ferment enthalten ist, das das Glycosid der Pflanze spaltet. Wir hoffen dann durch Einspritzen der Fermentlösung eine Spaltung des Glycosids und auf diese Weise eine Aufhebung der Giftwirkung zu erzielen. Leider waren die uns mitgesandten Früchte nicht brauchbar, wie oben erwähnt, so dass wir die dahin zielenden Versuche verschieben müssen, bis einige neue Sendungen Früchte eintreffen.

Wir versuchten gleichzeitig mit dem Gift Fermentlösungen von Zymase und von Emulsin dem Tiere einzuspritzen, haben mit diesen Versuchen jedoch bis jetzt noch kein nennenswertes Resultat erreicht.

Berlin, Januar 1904.

Mittheilung aus dem pharmacologischen Institute der Universität zu Budapest. (Prof. Á. v. Bókay.)

Zur Glukuronsäure-Frage.

von

Dr BÉLA v. FENYVESSY,
Assistenten am Institut.

Die Glukuronsäure wird allgemein als Oxydationsproduct des Traubenzuckers aufgefasst. Ueber ihre Entstehung im Tierkörper finden wir in der Litteratur zwei principiell entgegengesetzte Meinungen.

Nach Schmiedeberg und Meyer (1) soll der Traubenzucker im Organismus zunächst zu freier Glukuronsäure oxydirt und diese weiterhin für gewöhnlich vollständig verbrannt werden; wenn aber im Körper zur Paarung geeignete Substanzen vorhanden sind, soll die Glukuronsäure durch diese gebunden und vor der Verbrennung geschützt werden.

Im Gegensatze hiezu soll nach E. Fischer und Piloty (2) die Glukuronsäure nicht in freiem Zustande entstehen; es soll vielmehr ihrer Bildung eine Synthese des Traubenzuckers mit Alkoholen, Phenolen etc. vorangehen, und erst an diesen glukosidartigen Verbindungen die Oxydation des Zuckers zu Glukuronsäure erfolgen. Der principielle Gegensatz zwischen diesen beiden Auffassungen besteht darin, dass nach Schmiedeberg und Meyer die Glukuronsäure eine physiologische, intermediäre Oxydationsstufe des Traubenzuckers, nach Fischer und Piloty aber ein, von der Anwesenheit paarungsfähiger Substanzen abhängiges, also rein zufälliges Stoffwechselproduct darstellt.

Beide Anschauungen beruhen auf theoretischen Betrachtungen, resp.

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, III, 422.

(2) Ber. d. d. chem. Ges., XXIV, 521.

auf in vitro ausgeführten Reactionen. Directe Tierversuche zur Erforschung der Bedingungen, unter denen Glukuronsäure gebildet wird, sind folgende:

THIERFELDER(1) fand in dem Harne von hungernden Kaninchen, denen er Chloralhydrat und tert. Amylalkohol verabreichte, reichlich gepaarte Glukuronsäuren, woraus er auf die Möglichkeit der Bildung von Glukuronsäure aus Eiweiss schloss. Gegen diesen Schluss erhob NEBELTHAU(2) den Einwand, dass Kaninchen am 5.—6. Hungertage noch über Glycogen verfügen, folglich die von THIERFELDER gefundene Glukuronsäure auch aus diesem entstanden sein konnte. Dagegen spricht ein von KÜLZ(3) mitgeteilter Hundeversuch ebenfalls für die Möglichkeit der Glukuronsäurebildung aus Eiweiss. LOEWI(4) versuchte die Frage, ob die Glukuronsäure unmittelbar aus Traubenzucher entsteht, mit Hilfe der Phlorizinvergiftung zu entscheiden. Er erzeugte durch passende Dosirung des Phlorizins eine maximale Zuckerausscheidung und nahm an, dass in diesen Fällen sämmtliche Quellen der Zuckerbildung erschöpft waren. Würde nun der Organismus in diesem Zustande — durch Kampherverfütterung — zu Glukuronsäurebildung angeregt, so müsste — im Falle einer directen Entstehung der Glukuronsäure aus Traubenzucker — die Ausscheidung des letzteren entsprechend abnehmen. Eine solche Gesetzmässigkeit kam aber in seinen Versuchen nicht zum Vorschein, und so gelangte er zum Schlusse, dass « weder die Muttersubstanzen für die Glukuronsäure dieselben sind wie für den Zucker, noch dass die Säure aus diesem selbst entsteht. »

Gegen diese Beweisführung machte später MAYER geltend, dass die Voraussetzung von LOEWI, als wenn der Kohlehydratvorrat seiner Versuchstiere erschöpft gewesen wäre, insofern nicht zutreffe, als Hunde, die lange Zeit unter dem Einflusse des Phlorizins stehen, noch ganz erhebliche Mengen Glycogen besitzen können; auch bemerkt er, dass die Zahlen, welche LOEWI für den ausgeschiedenen Zucker und die Camphoglukuronsäure anführt, nicht zuverlässig sein können, weil er der Thatsache, dass das linksdrehende Phlorizin zum Teil in den Harn übergeht, nicht Rechnung trägt.

Die bisher erwähnten Untersuchungen sprechen also dafür, dass die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren unabhängig von den Kohlehydraten

---

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, X, 163.
(2) Zeitschr. f. Biologie, XXVIII, 130.
(3) Cit. nach NAUNYN : *Diabetes mellitus* (in NOTHNAGEL's Spec. Path. u. Ther.). 8.
(4) Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. XLVII, 56.

des Organismus vor sich geht. In einem ganz anderen Lichte erscheint die Frage nach den Versuchen von HILDEBRANDT und von MAYER.

HILDEBRANDT(1) machte im Laufe seiner schönen Untersuchungen über das Schicksal einiger Piperidin-Derivate im Tierkörper die Beobachtung, dass die Giftwirkung dieser Präparate durch schlechte Ernährung der Tiere erhöht, durch Verfütterung verschiedener Zuckerarten — besondere derjenigen, die als Glycogenbildner am wirksamsten sind — hingegen aufgehoben wird. HILDEBRANDT fand weiterhin, dass die erwähnten Gifte im Organismus unschädliche Verbindungen mit Glukuronsäure eingehen, und erklärt hieraus die günstige Wirkung des Zuckers, indem dieser die Glukuronsäurebildung vermehre. Die Menge der ausgeschiedenen Glukuronsäure hat jedoch HILDEBRANDT nicht bestimmt.

In den letzteren Jahren hat sich P. MAYER(1) besonders eingehend mit der Glukuronsäure-Frage beschäftigt. Es seien an dieser Stelle nur die principiell wichtigsten und hauptsächlich diejenigen Ergebnisse seiner Untersuchungen hervorgehoben, die auf dem Wege von Tierversuchen gewonnen wurden. Bezüglich der Abstammung der Glukuronsäure schliesst sich MAYER der Ansicht von SCHMIEDEBERG und MEYER an; er nimmt an, dass der physiologische Abbau des Traubenzuckers — wenigstens zum Teil — über die Glukuronsäure, als erste Oxydationsstufe seinen Weg nehme. Reicht die oxydirende Kraft des Organismus nicht aus, um den Zucker vollständig zu verbrennen, so nimmt die Menge dieses intermediären Productes zu. Eine solche Vermehrung der Glukuronsäurebildung konnte MAYER an Tieren durch künstliche Einschränkung der Atmung oder durch Verfütterung grosser Zuckermengen hervorrufen. Er suchte durch specielle Versuche zu beweisen, dass die von ihm beobachtete Mehrausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren auf einer Zunahme der Glukuronsäure selbst und nicht etwa der Paarlinge (Phenol. Indol) beruht. Welch entscheidenden Einfluss der Kohlehydratgehalt des Organismus auf die Glukuronsäurebildung ausübt, geht nach MAYER auch daraus hervor, dass Hungerkaninchen nach Verfütterung von Campher weniger Glukuronsäure als normale Tiere ausscheiden, dass aber die Menge der Camphoglukuronsäure durch Eingabe von Zucker resp. von Glukuronsäure wieder auf die normale Höhe, ja sebst über die « theoretisch möglichen Grenzen » gebracht werden kann.

Ich komme bei der Schilderung meiner eigenen Versuche auf einige

(1) Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. XLIV, 278.
(2) Zeitschr. f. klin. Med. XLVII, 68.

Punkte der MAYER'schen Untersuchungen noch zurück, und will hier nur die Polemik, die sich über die vorliegende Frage zwischen MAYER und BIAL(1) entspann, erwähnt haben. BIAL wies — unter anderen — darauf hin, dass gepaarte Glukuronsäuren auch mit den (menschlichen) Faeces ausgeschieden werden; daher die Harnuntersuchung allein keinen sicheren Aufschlus über den ganzen Umfang der Glukuronsäurebildung erteilen könne; auch findet er die von MAYER angewandten Reactionen zu quantitativen Zwecken unbrauchbar. Bezüglich sonstiger Einzelheiten verweise ich auf das Original.

Versucht man nun, auf Grund der mitgeteilten Versuche eine Vorstellung über die Entstehungsweise, sowie über die biochemische Bedeutung der Glukuronsäure sich zurecht zu legen, so muss man zu zwei verschiedenen Auffassungen gelangen.

Nach THIERFELDER, KÜLZ oder LOEWI wird die Menge der Glukuronsäure nicht von den vorräthigen Kohlehydraten, sondern von den paarungsfähigen Substanzen bestimmt. Einen näheren Einblick in diesen Vorgang gestatten die bisherigen Untersuchungen wohl nicht, denn es lässt sich auf Grund derselben nicht sicher entscheiden, ob die Moleküle der Glukuronsäure als solche von den Eiweisskörpern abgespalten, oder von dem aus letzteren entstandenem Traubenzucker durch Oxydation gebildet, oder aber aus kleineren Atomcomplexen aufgebaut werden; jedenfalls lässt sich nach diesen Versuchen aus der Menge der ausgeschiedenen gepaarten Glukuronsäuren kein Rückschluss auf das Schicksal des Traubenzuckers im Stoffwechsel ziehen. Auch erscheint bei dieser Auffassung eine künstliche Beeinflussung der Glukuronsäure-Synthese — ev. im Sinne einer Entgiftung — durch Verfütterung von Kohlehydraten aussichtslos. Anders nach MAYER. Seine Versuche weisen darauf hin, dass der Umfang der Glukuronsäurebildung in engstem Zusammenhange mit der Menge resp. mit der Oxydation des Traubenzuckers steht; die Entstehung dieser Säure aus sonstigen Quellen ist zwar auch nach MAYER möglich, jedoch viel schwieriger und beschränkter. Es wäre demnach nach MAYER die Möglichkeit geboten, eine Vermehrung der Glukuronsäure und eine Entgiftung paarungsfähiger Substanzen durch Zufuhr von Zucker zu bewirken. Die Beobachtungen von HILDEBRANDT könnten hiefür als die entsprechenden experimentellen Beläge gelten.

---

(1) BIAL: Beitr. z. chem. Physiol. und Path. II, 528 und 532; Zeitschr. f. klin. Med. XLVII, 489; MAYER: Berlin. klin. Wochenschr., 1903, H., 13; BIAL und HUBER: ebenda, H., 18.

Angesichts der widersprechenden Litteraturangaben schien es mir geboten die vorliegende Frage einer weiteren experimentellen Prüfung zu unterziehen. Ich fühlte mich hiezu umsomehr veranlasst, da ich schon vor längerer Zeit (vor der MAYER'schen Publication) Versuche über die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren unter pathologischen Verhältnissen anstellte und gelegentliche Beobachtungen an verschiedenartig ernährten Tieren machte, die in bestem Einklange mit den Angaben von THIERFELDER etc., nicht aber mit denjenigen von MAYER standen. Die Klarstellung der Frage war mir also die nothwendige Vorbedingung zu meinen später mitzuteilenden Untersuchungen.

Der Zweck der nachstehenden Versuche ist : festzustellen, wieweit die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren durch den Kohlehydratgehalt des Organismus beeinflusst wird. Es sollen hauptsächlich die zwei extremen Fälle besprochen werden, nämlich : die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren 1) bei möglichst volkommenem Glycogenmangel, 2) bei übermässiger Zuckernahrung resp. bei alimentärer Glukosurie. Der Gang meiner Versuche stimmt im Wesentlichen mit den früheren Forschungen überein, nur suchte ich die im Laufe der Zeit zu Tage geförderten Fehlerquellen auszumerzen. Es sei noch bemerkt, dass ich die angeblichen Quellen der Glukuronsäure bei meinen Versuchen wohl vor Augen behielt; dabei jedoch des Umstandes eingedenk war, dass die Menge der ausgeschiedenen *gepaarten* Glukuronsäuren nicht nur von den Entstehungsbedingungen der *Glukuronsäure* allein, sondern auch von denen der betreffenden Paarlinge beeinflusst werden kann, sowie auch von dem Vorgang der Synthese und von der Tätigkeit der Ausscheidungsorgane.

Beschreibung der Versuche.

Sämmtliche Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. In der Normalperiode wurden sie mit Hafer ernährt; die wichtigsten Versuche wurden aber — zur Controlle — auch an mit Kohl ernährten Thieren wiederholt. Um eine ausgiebige Glukuronsäureausscheidung hervorzurufen, verabreichte ich den Thieren zumeist Campher; in einer Reihe von Versuchen kam Chloralhydrat, Phenol oder Carbostyril zur Anwendung. Von dieser zuletzt genannten Substanz wies ich in einer früheren Arbeit(1) nach, dass sie Curareartig wirkt und sich teils mit Glukuronsäure, teils mit Schwefelsäure paart. Der 24-stündige Harn wurde mittelst Katheter oder durch Abpressen genommen und der Käfig mit destillirtem Wasser nach-

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, XXX, 552.

gespült. Die Harnuntersuchung begann 1—2 Tage vor dem eigentlichen Versuche und wurde nachher so lange fortgesetzt, bis sich der Harn wieder als normal erwies. Er wurde jedesmal auf Zucker und Eiweiss geprüft; bei positivem Ausfall der entsprechenden Proben wurde der Zucker vergohren, das Eiweiss durch Aufkochen (ev. unter Zusatz von Essigsäure und NaCl) entfernt. Controllversuche zeigten, dass die gepaarten Glukuronsäuren, mit denen ich zu thun hatte, durch dieses Verfahren nicht angegriffen werden.

Der zucker- und eiweissfreie Harn wurde mit Bleizucker geklärt, um nun die gepaarten Glukuronsäuren polarimetrisch bestimmen zu können. Die an einer Harnprobe abgelesene Ablenkung wurde auf die Gesammt-Harnmenge berechnet und das Ergebnis in Traubenzuckerwerten ausgedrückt. Auf eine Umrechnung auf Glukuronsäure (s. bei Mayer) habe ich unter anderen aus dem Grunde verzichtet, weil das für die wässerige Lösungen der einzelnen gepaarten Verbindungen resp. deren Salze ermittelte spec. Drehungsvermögen für ihre Lösungen im Harn nicht unbedingt maasgebend ist; bei den Campherversuchen besonders darum nicht, weil es nach Schmiedeberg und Meyer drei verschiedene Camphoglukuronsäuren gibt (l. c.).

Die Bestimmung der gepaarten Glukuronsäuren im *Kote* nahm ich im alkoholischen, schliesslich im Wasser gelösten Kotextract vor, nachdem ich von der Zulässigkeit dieses Vorganges auf folgende Weise mich überzeugt hatte. Ich habe zunächst durch eine Reihe von Versuchen festgestellt, dass die linksdrehenden Substanzen dem eingedampften Campherharn durch wiederholtes Auskochen mittelst 96 $^{0}/_{0}$-igem Alkohol quantitativ entzogen werden können. Es enthielt z. B. Kaninchenharn nach Verfütterung von 2 gr. Campher in nativem Zustande untersucht, 2,58 gr. Camphoglukuronsäure (auf die Gesammtmenge berechnet). Ich hatte nun einen Teil des Harnes auf dem Wasserbade eingedampft, 4 mal mit Alkohol ausgekocht, den Auszug vom Alkohol befreit, mit wenig Wasser verdünnt und mit Bleizucker versetzt. Das Filtrat enthielt nach der polarimetrischen Bestimmung (2,64 gr.). Behandelte ich den Kot normaler Kaninchen auf derselben Weise, so erhielt ich immer optisch inactive Extracte; wurde aber dem Kote vorher Campherharn von bekanntem Glukuronsäuregehalt zugesetzt, so konnten in dem Gemisch die linksdrehenden Substanzen mit dem beschriebenen Verfahren quantitativ bestimmt werden. Ich habe nun in 5 Versuchen nach Verfütterung von 1—1,5 gr. Campher sowohl den Harn, als auch den Kot sonst normal ernährter Tiere untersucht. Der Koth erwies sich jedesmal optisch

inactiv. Bei den Hungerversuchen konnten für die Ausscheidung der gepaarten Glukuronsäuren schon von vornherein nur die Nieren in Betracht kommen, da selbst unter den Tieren, die, mit Maulkorb versehen, ihren Kot nicht fressen konnten, am 9—13 Carenztage sich kein Kot mehr fand. Bei solchen Tieren, welche — wie später ausführlicher beschrieben wird — grosse Zuckermengen per os erhielten, fand ich den Kot, so lange er von normaler Menge und Consistenz war, ebenfalls optisch inactiv. Trat Durchfall ein, so musste der Versuch — aus naheliegenden Gründen — als unbrauchbar betrachtet werden.

Nach alledem glaube ich behaupten zu dürfen, dass in meinen Versuchen die Gesammtmenge der gebildeten gepaarten Glukuronsäuren mit dem Harn ausgescheiden wurde. In den nachstehenden Protokollen werden daher nur die Harnbefunde angegeben.

Die Ergebnisse der qualitativen Zucker- und Eiweissproben waren folgende. Dem normalen Kaninchenharne kommt, bekanntlich, eine geringe Reductionsfähigkeit zu, auch enthält er gewöhnlich Spuren von Eiweiss. Bei Hungertieren fand ich den Eiweissgehalt des Harnes meistens deutlich vermehrt; Glykosurie habe ich bei diesen Tieren — ohne sonstige Behandlung — nicht beobachtet; dagegen trat eine solche in den Zuckerversuchen fast ausnahmslos auf. Von den untersuchten gepaarten Glukuronsäuren war die Urochloral- und die Carbostyril-Glukuronsäure sehr oft von gährungsfähigem Zucker begleitet; die Phenylglukuronsäure dagegen nicht. Unter etwa 50 Campherversuchen (worin die mit gleichzeitiger Zuckerverfütterung nicht inbegriffen sind) trat Glykosurie nur dreimal, und zwar bei einem normalen und zwei Hungertieren auf.

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei normal ernährten Kaninchen nach Eingabe von paarungsfähigen Substanzen.

Den normalen Harn fand ich in der Mehrzahl der Fälle optisch inactiv; hie und da beobachtete ich eine gerinfügige Linksdrehung, die in maximo 0,1 % entsprach. Vielleicht lassen sich diesem letzteren Umstande die aus den Nachstehenden ersichtlichen Schwankungen zuschreiben.

Die Menge der ausgeschiedenen Camphoglukuronsäure betrug nach 1 gr. Campher (in Sesamöl per os oder subcutan), in 18 Fällen : 1,10—1,20 gr.; in 7 Fällen : 1,20 – 1,30 gr.; in 3 Fällen : 1,30—1,35 gr.; nach 1,5 gr. Campher, in 3 Fällen : 1,65—1,75 gr.; nach 2 gr. Campher, in 3 Fällen : 2,6—2,8 gr.

Vergleicht man diejenigen Versuche, welche an demselben Tiere ausgeführt wurden, so sind die Schwankungen viel geringer.

Nach Verabreichung von 0,5 gr. Chloralhydrat (in wässeriger Lösung per os) wurden ausgeschieden, in 8 Fällen : 0,55—0,70 gr.; nach 0,75 gr. Chloralhydrat, in 12 Fällen : 1,0—1,2 gr.; nach 1 gr. Chloralhydrat, in 10 Fällen : 1,55—1,75 gr.

In den Phenolversuchen wurden gefunden : nach 0,3 gr. Phenol (in 2 %-iger Lösung per os), in 6 Fällen : 0,8—0,9 gr.; nach 0,4 gr. Phenol, in 6 Fällen : 1,25—1,35 gr.; nach 0,5 gr. Phenol, in 3 Fällen : 1,50—1,60 gr.

Die Ausscheidung der gepaarten Verbindungen war in den Chloral- und Phenolversuchen immer innerhalb 24 Stunden beendet. Dasselbe war der Fall nach geringeren Campherdosen. Dagegen konnte im Harne nach Darreichung von 2 gr. Campher gewöhnlich noch nach 48 Stunden Camphoglukuronsäure nachgewiesen werden (Linksdrehung, Campherolgeruch bei der Spaltung).

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei Hungerkaninchen.

Wie eingangs erwähnt, constatirten THIERFELDER und KÜLZ bei Hungertieren eine reichliche, MAYER hingegen in drei Campherversuchen am 9—13 Carenztage eine deutlich, etwa um 50 % verminderte Bildung von Glukuronsäure. An einem dieser Tiere konnte MAYER die Menge der Camphoglukuronsäure nachträglich mit Hilfe von 10 gr. Traubenzucker wieder auf die normale Höhe, bei einem zweiten durch Eingabe von 7 gr. glukuronsaur. Natron sogar « über die theoretisch möglichen Grenzen » steigern.

Die Abnahme der Glukuronsäurebildung schreibt MAYER dem Glycogenmangel zu obwohl er die Organe daraufhin nicht untersuchte. Hätte es sich aber herausgestellt, dass die Versuchstiere von MAYER nach der langen Carenz und nach Ausscheidung immerhin beträchtlicher Glukuronsäurenmengen noch über Glycogen verfügten, so würde die Ursache der von MAYER beobachteten Abnahme der gepaarten Glukuronsäuren nicht mehr so klar liegen. Ich habe thatsächlich in einer Reihe von Fällen am Ende der jeweiligen Hungerperiode noch wägbare Glycogenmengen in den Organen gefunden (nach der von PFLÜGER modificirten Methode von BRÜCKE-KÜLZ). Ich verfüge jedoch auch über einige Versuche in denen der Glycogenschwund ein vollständiger war.

Die Resultate meiner Hungerversuche sind aus den nachstehenden Protokollen ersichtlich.

Versuch I.

16. X. 1902. — Kaninchen von 1600 gr. Körpergewicht.

Menge der ausgeschiedenen gepaarten Glukuronsäuren nach Darreichung von 1 gr. Campher bei normaler Ernährung : 1,22 gr.; am 9. Hungertage, nach 1 gr. Campher : 1,23 gr.; am 13. Hungertage, nach 1 gr. Campher : 1,20 gr. Am 15. Hungertage tritt nach der Verabreichung vom 1 gr. Campher Durchfall auf; Faeces riechen nach Campher; im Harne gefunden : 0,87 gr. Das Thier wiegt jetzt 1000 gr. Leberglycogen : 0,03 gr.; Muskelglycogen : 0,14 gr.

Versuch II.

2. XI. — Kaninchen von 1800 gr.

Nach je 1 gr. Campher werden ausgeschieden gepaarte Glukuronsäuren : normal : 1,15 gr.; am 10. Hungertage : 1,26 gr.; am 12. : 1,14 gr. Körpergewicht : 1250 gr., Leber u. Muskel glycogenfrei.

Versuch III.

5. XI. — Kaninchen von 2050 gr.

Nach je 1 gr. Campher ausgeschieden : normal : 1,30 gr.; am 11. Hungertage : 1,35 gr.; am 13. Hungertage erhält das Tier 1/2 Stunde vor der Camphergabe 10 gr. Dextrose. Durchfall. Harnbefund : 0,80 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Versuch IV.

10. XII. — Kaninchen von 2100 gr.

Jedesmalige Campherdosis : 1 gr. ausgeschieden; normal : 1,12 gr.; am 11. Hungertage : 1,15 gr.; am 13. : 1,12 gr.; am 16. : 1,15 gr. gepaarte Glukuronsäuren Körpergewicht : 1450 gr., Leber glycogenfrei; Muskel enthalten 0,22 gr.

Versuch V.

3. I. 1903. — Kaninchen von 1920 gr.

Auf Campherdosen von je 1 gr. ausgeschieden : normal : 1,15 gr.; am 10. Hungertage : 1,25 gr. Körpergewicht : 1350 gr. Leber glycogenfrei, Muskel nicht untersucht.

Versuch VI.

19. I. 1903. — Kaninchen von 3000 gr.

Campherdosis 1,5 gr. ausgeschieden : normal : 1,76 gr. Bei Wiederholung des Versuches am 12. Hungertage war die Ausscheidung erst nach 48 Stunden beendigt; im ganzen : 1,80 gr. Körpergewicht : 1850 gr. Leber und Muskel glycogenfrei.

Versuch VII.

27. III. — Kaninchen von 1700 gr.

Campherdosis : 1,5 gr. ausgeschieden : normal : 1,67 gr. Am 7. Hungertage Strychninkrämpfe während 1 1/2 Stunden. Am 8. Hungertage : 1,5 gr. Campher; im Laufe von 48 St. ausgeschieden : 1,76 gr. Leber und Muskel glycogenfrei.

Versuch VIII.

1. IV. — Kaninchen von 1450 gr.

Campherdosis : 1 gr. ausgeschieden; normal : 1,26 gr. Am 6. und 7. Hungertage,

Strychninkrämpfe. Am 8. Hungertage 1 gr. Campher; ausgeschieden : 1,31 gr. Leberglycogen : 0; Muskelglycogen : 0,13 gr.

Versuch IX.

8. IX. — Kaninchen von 1430 gr.

Auf je 0,40 gr. Phenol werden ausgeschieden : normal : 1,40 gr. gepaarte Glukuronsäuren; am 7. Hungertage : 1,32. Körpergewicht : 1200 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Versuch X.

30. X. — Kaninchen von 1700 gr.

Phenoldosis je 0,30 gr. ausgeschieden : normal : 0,82 gr. Am 12. Hungertage : 0,78 gr. Körpergewicht : 1320 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Zur Ergänzung der mitgeteilten Daten seien bemerkt : Es wurden sämmtliche Versuche angeführt; nur 5 Chloralversuche blieben unerwähnt, mit Rücksicht auf die — von NEBELTHAU (1) zuerst festgestellten — Glycogenanhäufung. Sie fielen übrigens ganz in demselben Sinne, wie die Angeführten, aus. Während der Hungerperiode erhielten die Tiere nur Wasser und an bestimmten Tagen Campher resp. Phenol. Es wurde durch geeignete Maasregeln die Möglichkeit einer Nahrungszufuhr ausgeschlossen. Die Menge der gepaarten Glukuronsäuren wurde in Traubenzuckerwerten ausgedrückt; die polarimetrisch untersuchten Harnproben waren Eiweiss- und Zuckerfrei. Die Ausscheidung war in allen Fällen, wo im Protokolle keine besondere Bemerkung angefügt ist, innerhalb 24 Stunden beendet.

Es stimmen somit die Resultate meiner Hungerversuche sämmtlich volkommen überein. Die Kaninchen schieden in der Carenz, selbst bei völligem Glycogenmangel ebensoviel gepaarte Glukuronsäuren aus, als bei normaler Ernährung. Eine Abnahme wurde nur in jenen beiden Versuchen (I. und III.) constatirt, wo der eingegebene Campher in Folge der Diarrhoë der Resorption entgangen war.

Die Ursache des Gegensatzes zwischen den MAYER'schen Versuchsergebnissen und den meinigen lässt sich auf Grund der Literaturangaben schwer feststellen. Aus eigener Erfahrung möchte ich nur auf zwei mögliche Fehlerquellen hinweisen. Einerseits habe ich bei zwei Hungertieren nach Eingabe von Campher Glycosurie beobachtet; dies kommt bei normal ernährten Kaninchen sehr selten vor und kann deshalb leicht übersehen werden. Wichtiger erscheint mir aber die in den Protokollen VI und VII angegebene Verzögerung der Glukuronsäureausscheidung. Man konnte hiedurch — bei zu kurzer Beobachtungsdauer — die Vorstellung

(1) Zeitschr. f. Biol., XXVIII, 138.

einer verminderten Glukuronsäurebildung gewinnen. Würde nun eine neue Campherdosis zu einer Zeit verabreicht, wo die vom früheren Versuch herrührende Camphoglukuronsäure noch nicht gänzlich ausgeschieden ist, so könnte zu dieser die neuerdings gebildete hinzutreten — sintemal die Ausscheidung durch Zuckerverfütterung beschleunigt wird — und so eine unerwartet grosse Gesammtmenge vortäuschen.

Inwieweit diese Vermutungen für die Angaben von MAYER zutreffen, will ich nicht entscheiden; jedenfalls muss ich aus meinen zahlreichen, vollkommen congruenten Versuchen den Schluss ziehen, *dass sich das glycogenfreie Kaninchen hinsichtlich seiner Fähigkeit, gepaarte Glukuronsäuren zu bilden, dem normalen Tiere gleich verhält.*

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei übermässiger Zuckernahrung.

Nach MAYER kann, die Glukuronsäurebildung durch Verfütterung von Traubenzucker erhöht werden. Meine Versuchstiere erhielten — bei sonst normaler Nahrung — grosse Mengen von chemisch reinem Traubenzucker (MERCK). Es trat hiebei bei vielen Tieren heftiger Durchfall ein; der Glukuronsäuregehalt des Harnes war in diesen Fällen stets deutlich vermindert In den nachstehenden Protokollen sind nur solche Versuche angeführt, in denen der Stuhlgang ein normaler war (trockene Scybala). Um Wiederholungen zu vermeiden, sei es noch bemerkt, dass in sämmtlichen angeführten Fällen Glycosurie, hie und da auch Albuminurie bestand, dass aber die polarimetrische Untersuchung immer am entzuckerten und von Eiweiss befreiten Harn ausgeführt wurde.

Versuch I.

6. IV. 1902. — Kaninchen von 2500 gr.

30 gr. Dextrose (in zwei Dosen). 7. IV. Harn nach der Vergährung optisch inactiv.

Versuch II.

16. IV. — Kaninchen von 1750 gr.

Innerhalb 48 Stunden, 80 gr. Dextrose (in 4 Dosen). Am ersten Tage breiige Faeces, am zweiten wieder normaler Stuhlgang. Harn (vergohren) optisch inactiv.

Versuch III.

30. X. — Kaninchen von 2420 gr.

25 gr. Dextrose; eine Stunde später 1 gr. Chloralhydrat; 31. X. Harnbefund (nach der Vergährung) : 1,67 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 5. XI. : 1 gr. Chloral (kein Zucker); 6. XI. : 1,70 gr.

Versuch IV.

9. II. 1903. — Kaninchen von 2000 gr.

1 gr. Chloralhydrat : 1,55 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 12. I. 20 gr. Dextrose + 1 gr.

Chloralhydrat : 1,43 gr. Der Zucker + Chloral-Versuch wird noch dreimal wiederholt : 15. I. : 1,55 gr.; 20. I. : 1,32 gr.; 25. I. : 1,60 gr. gepaarte Glukuronsäuren.

7 weitere Chloralversuche mit ähnlichem Erfolg sollen nicht ausführlich beschrieben werden.

Versuch V.

2. III. — Kaninchen von 1600 gr.

1 gr. Campher : 1,25 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 5. III. 25 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,15 gr.

Versuch VI.

10. III. — Kaninchen von 1820 gr.

1 gr. Campher : 1,16 gr.; 12. III. 20 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,24 gr.

Versuch VII.

18. III. — Kaninchen von 1450 gr.

1 gr. Campher : 1,22 gr.; 20. III. 25 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,20 gr.

Versuch VIII.

1. XII. 1902. — Kaninchen von 1500 gr. (SO_4 nach BAUMANN).

	SO_4 *a*	SO_4 *b*	gep. Glukuronsäure
Vorperiode	0,380 gr.	0,0380 gr.	—
	0,350 »	0,0343 »	—
	0,640 »	0,0560 »	—
Nach 0,5 gr. Phenol	0,385 »	**0,1107** »	**1,60** gr.
Nachperiode	0,680 »	0,0321 »	—
	0,560 »	0,0433 »	—
Nach 20 gr. Dextrose + 0,5 gr. Phenol	0,471 »	**0,1359** »	**1,55** gr.

Versuch IX.

4. I. 1903. — Kaninchen von 1800 gr.

	SO_4 *a*	SO_4 *b*	gep. Glukuronsäure
Normal	0,3380 gr.	0,0187 gr.	—
Nach 0,7 gr. Carbostyril	0,1503 »	**0,0769** »	**0,94** gr.
Normal	0,2211 »	0,0135 »	—
	0,2820 »	0,0191 »	—
Nach 25 gr. Dextrose + 0,7 gr. Carbostyril	0,1724 »	**0,0773** »	**0,90** gr.

Wie aus den obigen Daten ersichtlich, *trat in meinen* — den MAYER'schen ganz analogen — *Zuckerversuchen niemals eine Vermehrung der gepaarten Glukuronsäuren ein*. Ich kann also die Angaben von MAYER auch in dieser Hinsicht nicht bestätigen. Würde ich nun auch zugeben, dass die Traubenzuckerzufuhr unter ganz bestimmten Bedingungen (über welche ich mir indess aus MAYER's Mitteilungen keine Vorstellung machen kann) zu einer Zunahme der *gepaarten* Glukuronsäuren (denn solche, und nicht *freie* Säure, wurden in den entsprechenden Versuchen von MAYER nachgewiesen) führen kann, so ergäbe sich die weitere Frage, ob es geboten sei hieraus auf eine Vermehrung der Glukuronsäure selbst zu schliessen.

Zu diesem Schluss gelangt nämlich MAYER auf Grund folgender Erwägung. Im normalen Harne befinden sich Phenol und Indol, also Substanzen, welche geeignet sind sowohl mit Schwefelsäure, als auch mit Glukuronsäure Synthesen einzugehen. Gewöhnlich überwiegt die erstere Verbindung; tritt aber die Glukuronsäure in erhöhter Menge auf, so werden die Phenole etc. der Paarung mit H_2SO_4 entzogen; die Mehrbildung von gepaarten Glukuronsäuren hat demnach eine Abnahme der Aetherschwefelsäuren zu Folge. Dies soll noch MAYER in dem folgendem Versuche zum Ausdruck kommen (l. c. S. 95) : Ein 2640 gr. schweres Kaninchen erhält bei sonst gleichmässiger Ernährung (400 Kohl, 300 Mohrrüben) im Laufe von 2 Tagen 80 gr. Glukose. Im 48-stündigen Harne werden Phenole, Aetherschwefelsäuren und gepaarte Glukuronsäuren bestimmt. Indoxyl wird nicht gefunden, folglich kommen als paarungsfähige Substanzen nur die Phenole in Betracht; ihre Menge ist während des ganzen Versuches ziemlich constant und beträgt im Mittel 0,005 gr. Die Aetherschwefelsäureausscheidung nimmt in der Zuckerperiode etwa um 25 % der normalen Werthe ab (doch sind die Schwankungen auch in der Vorperiode sehr gross); der entsprechende Anteil der Phenole sollte also an Glukuronsäure gebunden sein. Dem würden etwa *0,004 gr.* Phenylglukuronsäure entsprechen. Nun ist es ganz unmöglich dieser minimalen Menge die gleichzeitig gefundene erhebliche Linksdrehung von 0,5 % zuzuschreiben. Es handelt sich hier also entweder um Beobachtungsfehler, oder es müssten unbekannte paarungsfähige Substanzen auftreten. In letzterem Falle könnte aber die Vermehrung der Glukuronsäure nicht mehr als ein von der Paarung unabhängiger Vorgang, auch nicht als direkte Folge der unvollkommenen Zuckerverbrennung gedeutet werden.

MAYER's angeführter Versuch ist also zur Bekräftigung der von ihm aufgestellten Hypothese nicht geeignet. Meine Versuche VIII und IX zeigen aber direct, dass die von MAYER angenommene Substituirung der Schwefelsäure mit Glukuronsäure unter dem Einfluss von Traubenzucker nicht stattfindet.

Aus meinen Untersuchungen ergeben sich folgende Schlüsse :

Die Höhe der Glukuronsäurebildung wird nicht von dem Kohlehydratgehalt des Organismus, sondern von der Menge der paarungsfähigen Substanzen bestimmt. Meine Versuche, sowie die meisten früheren Beobachtungen, sprechen gegen die spontane Entstehung und gegen die selbständige Existenzfähigkeit der Glukuronsäure; ich muss daher

annehmen, dass zu ihrer Bildung die Mitwirkung paarungsfähiger Substanzen unerlässlich ist. Die von FISCHER und PILOTY angegebene Erklärung dieses chemischen Processes steht mit den Ergebnissen meiner Tierversuche in gutem Einklauge. (Der Umstand, dass glycogenfreie Tiere gepaarte Glukuronsäuren bilden können, schliesst nicht aus, dass man die Glukuronsäure unmittelbar aus Traubenzucker enstanden sich denke, da doch die Möglichkeit für eine Zuckerbildung bei Glycogenmangel experimentell erwiesen ist.)

Käme in gewissen Fällen eine pathologisch vermehrte oder verminderte Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren zur Beobachtung, so würde man hieraus nicht direct auf Störungen der Kohlehydratstoffwechsels schliessen dürfen; man müsste eher an eine pathologische Vermehrung paarungsfähiger Substanzen, an einen veränderten Verlauf der Synthese (siehe Synthesenhemmung dürch Diamine, POHL (1)) oder an ungewöhnliche Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse denken.

Anhang.

Ich hatte im Laufe meiner Untersuchungen reichlich Gelegenheit, den Einfluss des Hungerns einerseits und der Zuckerverfütterung andererseits auf die Wirksamkeit glukuronsäurebindender Gifte zu beobachten. Ich kann die Angaben von HILDEBRANDT soweit bestätigen, dass die Kaninchen Chloral, Phenol und Carbostyril in der Carenz viel schlechter, nach Zufuhr grosser Zuckermengen dagegen viel besser vertragen, als bei normaler (Hafer-)Nahrung. Diese Aenderungen der Wirkungstärke wurden aber gewiss nicht von einer Abnahme resp. von einer Vermehrung der Glukuronsäurebildung bedingt, da die Menge der ausgeschiedenen gepaarten Verbindungen in den schwersten Vergiftungsfällen sowie in den leichtesten gleich gross war. Ich behalte mir vor auf die toxicologische Beziehungen der Glukuronsäurefrage zurückzukommen. An dieser Stelle sei nur noch bemerkt, dass das verschiedene Verhalten der Hunger- und der Zuckertiere gegen Gifte auch ohne Berücksichtigung der Glukuronsäurebildung erklärlich ist. So erweisen sich Hungertiere auch gegen solche Gifte als minder resistent, die mit der Glukuronsäure nichts zu tun haben; ich kann dies aus eigener Erfahrung z. B. für das Morphin angeben. Bei der Verfütterung grosser Zuckermengen kommen wieder Aenderungen der Saftströmung, der Resorption und der Ausscheidung als Momente in Betracht, welche die Wirksamkeit gleichzeitig zugeführter Gifte zu beeinflussen vermögen.

(1) Arch. f. exper. Path. und Pharm., XLI, 97.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
(Dir. : Prof. Dr Kionka.)

Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner

von

FRIEDRICH BAHRMANN,
Assistenzarzt an der psychiatrischen Klinik in Jena.

Die vorliegende Arbeit erscheint im Anschluss an diejenigen, welche Kionka (1) über Erzeugung von Gicht bei Vögeln durch Fleischfütterung veröffentlicht hat.

Die grundlegende Arbeit war die im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erschienene Schrift : « Entstehung und Wesen der Vogelgicht und ihre Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen ». Ausgehend von der schon lange bestehenden Vermutung, dass die Entstehung der Gicht beim Menschen häufig mit den durch allzureichlichen Fleischgenuss bei dazu disponierten Personen hervorgerufenen Stoffwechselstörungen zusammenhänge, ausgehend ferner von der Tatsache, dass bei domestizirten Vögeln (Hühnern, Raubvögeln in zoologischen Gärten etc.) und zwar gerade bei denen, die entweder ausschliesslich Fleisch oder doch neben anderem Futter beträchtliche Mengen von Fleisch fressen, echte Gicht beobachtet worden ist, kam Kionka zu dem Schluss, dass sich bei Vögeln die Gicht auch experimentell durch geeignete Veränderung der Fütterung hervorrufen lassen müsse. In der experimentellen Erzeugung von Gicht oder gichtähnlichen Zuständen bei Vögeln waren ihm schon Galvani (2), Zalesky (3), Chronsczewsky (4), Pawlinoff (5), von Schröder (6), Colasanti (7), Ebstein (8), von Kossa (9) u. a. vorangegangen, indem die ersten fünf Autoren durch Unterbindung

der Ureteren Uratstauungen hervorriefen, EBSTEIN vermittelst der durch subkutane Injection von neutralem chromsaurem Kali, von KOSSA durch Einverleibung von Chromsäure, Oxalsäure, Carbolsäure, Aceton, Aloïn, Sublimat und selbst Zuckerarten hervorgerufenen Schädigungen des Nierenparenchyms dasselbe Ziel erreichten. Gegen diese Art von Versuchen lassen sich allerdings berechtigte Einwendungen machen und sind auch in der Folge namentlich von LIKHATSCHEFF (10) gemacht worden, indem dieser ausführt, dass die Necrosen in den Geweben, welche von manchen Autoren und besonders von EBSTEIN (8) als das Wesentliche und Primäre bei den gichtischen Veränderungen der Gewebe angesehen werden, in den Fällen von Ureterunterbindung nicht unbedingt durch die gestaute Harnsäure hervorgerufen sein müssen, sondern auch anderen mit dem Harn gleichzeitig zurückgehaltenen Substanzen ihre Entstehung verdanken können, ausserdem sei die Harnsäurestauung so gross, dass sie mit der geringfügigen, wie sie bei Gicht vorkomme, nicht verglichen werden könne. Die bei Injectionen aufgetretenen Necrosen könnten auch durch die injicerte Substanz verursacht sein und nicht durch die Giftwirkung der Harnsäure. Demgegenüber musste der Gedanke KIONKA's erhebliche Vorteile bieten, wenn es gelang auf sozusagen physiologischem Wege gichtische Veränderungen hervorzurufen.

Auf Grund seiner oben angeführten Erwägungen fütterte also KIONKA (1) eine Reihe von Hühnern ausschliesslich mit Fleisch und es gelang ihm, das Bild der « echten Gicht » bei den Hühnern zu erzielen. Die Veränderungen, welche die Hennen an den Gelenken, in den Organen makroskopisch und mikroskopisch darboten, entsprechen, wie auch BANNES (11) in seiner Arbeit : « Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen » des Weiteren erwiesen hat, denjenigen Befunden, welche man bei genuiner Geflügelgicht beobachtet. In den Gelenken verschiedener Hühner fanden sich echte Tophi, deren Inhalt : « bröckliche weisse Massen », durch die mikroskopische Untersuchung und durch die Murexidprobe sich als eine Uratanhäufung erwies. Das Integument über den erkrankten Gelenken war schwer verändert. Auf den serösen Häuten, der Pleura und dem Bauchfell fanden sich weisse Pünktchen, welche aus Kristallnadeln zusammengesetzt waren und die Murexidprobe ergaben.

Die mikroskopischen Befunde des KIONKA'schen Materials hat BANNES (11) neben 3 Fällen von genuiner Vogelgicht, im Vergleiche mit 2 normalen Hennen und 3 Hennen, bei denen Uratstauung durch Ureterenunterbindung herbeigeführt wurde, in einer Dissertation bearbeitet. Er

fand bei den fleischgefütterten Hühnern geringe entzündliche Veränderungen mit teilweise ausgesprochenen herdweisen Necrosen, sowie Eiseneinlagerungen in Gestalt von Ferri- und Ferrosalzen in Leber und Nieren. Die Harnsäureablagerungen waren wegen der Art der Aufbewahrung, (Formalin), nicht mehr vorhanden, doch fand KIONKA in frischen Präparaten viele Uratkügelchen in den Nierenkanälchen konnte aber in den daraufhin untersuchten Leber und Nieren keine nadelförmigen Ablagerungen feststellen.

Der Stoffwechsel der Hühner, über welchen KIONKA in einer besonderen Arbeit : « Zur Kenntnis des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner » berichtet, zeigt bemerkenswerte Veränderungen. Zunächst werden die Faeces dieser Hühner wie bei allen karnivoren Vögeln dünnflüssig im Gegensatz zu denjenigen anderer Hühner, die mit Körnern gefüttert werden, deren Exkremente geknäuelt, wurstförmig und ziemlich trocken sind. Die Menge des abgegebenen Wassers steigt beträchtlich, aber auch die Trockensubstanz nimmt etwas zu. Unter den Bestandteilen der letzteren ist es hauptsächlich die Harnsäure, die bis zum zehnfachen der Norm steigt. Die Hühner nehmen, obwohl sie reichliche Nahrung erhalten (150 gr. Fleisch) nach einer kurz dauernden Zunahme beständig an Körpergewicht ab, obwohl die N Bilanz nicht immer negativ gewesen sein kann, denn KIONKA giebt als minimale N Ausscheidung 2,449 gr. an, während die tägliche Aufnahme mit der Nahrung ca. 3,44 gr. betrug. Der ausgeschiedene N fällt grösstenteils der Harnsäure zu, die in Mengen bis zu 11 gr. und etwas darüber täglich zur Ausscheidung gelangte.

Die Frage nach dem Wesen der Gicht beantwortet KIONKA (1) so, dass die Harnsäure, der wesentliche Factor bei der Entstehung der Gicht, in seiner Bildung beeinflusst wird durch die Art der Nahrung; dass eine längere Zeit fortgesetzte Aufnahme von Nahrungsstoffen, welche die Harnsäurebildung steigern, (eiweissreiche Kost) bei Herbivoren und Karnivoren eine Störung des Harnsäurehaushaltes herbeiführt und zwar insofern als die vermehrte Bildung der Harnsäure, bei relativer Insufficienz der zur Excretion und Zerstörung der Harnsäure bestimmten Organe, zu pathologischen Veränderungen in parenchymatösen Organen und Ablagerungen von Uraten in den Körpergeweben führt. Er hält auf Grund seiner Untersuchungen die Vogelgicht für identisch mit der Arthritis urica des Menschen.

BANNES (11) spricht sich gegen Schluss seiner Arbeit dahin aus, dass er als das eigentliche Wesen der genuinen, wie der künstlich durch Fleischfütterung erzeugten Vogelgicht lediglich die Stoffwechselstörung

ansieht, während die, gegenüber den Befunden bei Uratstauung, ausserordentlich spärlichen Ablagerungen harnsaurer Salze bei den an genuiner und künstlicher Gicht erkrankten Hühnern hinlänglich daraufhinweisen, dass die Harnsäureablagerungen etwas Secundäres in diesem stets zum Tode führenden Krankheitsprocess darstellen.

BANNES (11) bezeichnet das pathologisch anatomische Bild der genuinen und künstlichen Vogelgicht als das gleiche (l. c., p. 43), EBSTEIN (8) (l. c., p. 71) kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, dass die Processe bei der menschlichen Gicht in anatomischer Beziehung den experimentell bei Hühnern hervorgerufenen gleichwertig sind, eine Ansicht, welche in neuerer Zeit von seinen beiden Schülern SCHREIBER und ZAUDY (12) von neuem aufgestellt und durch Experimente gestützt worden ist.

Da dieser Gleichwertigkeit, wenn nicht Identität der anatomischen Befunde wahrscheinlich eine Aehnlichkeit der pathologisch-physiologischen Vorgänge entspricht (KIONKA, l. c., p. 206), so lag der Gedanke nahe, auch den Einfluss therapeutischer Massnahmen an den gichtischen Erkrankungen der Hühner zu studieren, um dadurch experimentelle Grundlagen zu erhalten, welche ev. Fingerzeige für die Behandlung der menschlichen Gicht geben könnten.

In dieser Richtung bewegt sich die Arbeit von HOFFMANN (13) : « Beiträge zur Kenntnis der Kronenquelle zu Salzbrum in Schlesien ». Gegen Schluss derselben berichtet er von einem Versuch mit 3 Hühnern, die mit 150 gr. gekochtem Fleisch gefüttert wurden, von denen zwei gewöhnliches Wasser und eins Mineralwasser zu trinken bekam.

Die Section ergab bei den Hühnern, die kein Mineralwasser bekommen hatten, die für die künstliche Gicht charakteristischen Veränderungen, während das eine Mineralwasserhuhn nur einen verhaltnismässig geringfügigen Befund in den Nieren zeigte.

Es war nun von grossem Interesse nachzuprüfen, ob die günstige Wirkung wie sie HOFFMANN beschreibt, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die im Mineralwasser enthaltenen Salze zurückzuführen ist, immer auftritt und zugleich, ob die Alkalien, einzeln gegeben, denselben Effect haben, ev. welches von Ihnen das wirksamste ist.

Zu diesem Ende gab mir Herr Prof. D[r] KIONKA den Auftrag, an fleischgefütterten Hühnern die Wirkung verschiedener Salze zu studieren.

Es wurden 4 Hennen in die von KNIERIEM (14) angegebenen und auch von MEYER (15) und KIONKA (1) benutzten Käfige gesetzt, die derartig eingerichtet sind, dass die Entleerungen der Tiere in ein besonderes

auswechselbares Gefäss fallen. Die Federn wurden den Hühnern, welche während der ganzen Versuchszeit in den Käfigen verblieben und sich ganz wohl darin befanden, um die Kloake herum gestutzt, um etwaigen Verlusten an Faeces infolge Beschmutzung derselben vorzubeugen.

In den ersten 3 Tagen wurden die Hühner mit Brod gefüttert, dann 2 oder 3 Tage ohne Salzzusatz mit je 100 gr. rohem durch die Hackmaschine getriebenen Pferdefleisch. Das Fleisch wurde am Morgen in einer Portion gegeben und meist innerbalb kurzer Zeit von den Hühnern vollständig verzehrt; Wasser bekamen sie in beliebiger Menge. Vom siebenten resp. sechsten Tage an wurde eine bestimmte Menge eines Salzes zur Fleischration zugesetzt, später die Fleischration um 25 gr. erhöht.

Bei der Wahl der Menge der betreffenden Salze ging ich von folgenden Ueberlegungen aus : Wenn die Hühner nach KIONKA's Tabellen l. c., p. 59) täglich im Durchschnit 150 c.c. Wasser abgeben, so müssen sie mindestens ebensoviel aufnehmen, um nicht an Körperwasser zuzusetzen. Wenn nun die alkalischen Salze eines natürlichen Mineralwassers genügen, um gichtische Veränderungen bei fleischgefütterten Hennen zu verhüten, so muss die Menge eines Salzes, welche dem gesamten Alkaligehalt der Menge der in 150 c.c. einer solchen Quelle enthaltenen Salze entspricht, ausreichen. Ich rechnete nun den Alkaligehalt einer derartigen, alkalischen Mineralquelle auf ein Salz um und gab dementsprechend der Henne N° 1. *Lithium* in seinem kohlensauren Salz 0,5 gr., der Henne N° 2 *Soda* 0,3 gr., der Henne N° 4 *Kochsalz* 0,3 gr. Die Henne N° 3 bekam *Magnesiumkarbonat* in grösseren Stücken zum Futter, sodass sie nach Belieben davon nehmen konnte. Sie gebrauchte im Durchschnitt 0,5 gr., was der Menge, die auf die oben angegeben Weise gefunden wurde, 0,42 gr. ziemlich nahe kommt.

Die Henne N° 1—3 wurden am 4. bezw. 13. Dez. 1902, die Henne N° 4 am 10 Jan. 1903 in den Versuch eingestellt.

Die Henne N° 1 *(Lithium)*, ein 1295 gr. schweres Tier, frass an den ersten beiden Tagen der Fleischkost schlecht, am dritten Tage gut. Bei Zusatz von 0,5 Lithiumkarbonat verweigert sie die Nahrungsaufnahme und wird am 13 Dez. morgens tot aufgefunden, nachdem sie sechs Tage Fleisch bekommen hatte, davon die letzten drei Tage mit Lithiumzusatz, wovon sie aber nur wenig oder gar nichts nahm.

Eine Ersatzhenne wurde am 16 Dez angeschafft, wird gleich mit Fleisch gefüttert und stirbt am 20, XII, 02 vormittags, nachdem sie einmal Lithiumcarbonat bekommen hatte. Die Section zeigte einen apfelgrossen Tumor, in den die rechte Niere fast aufgegangen war.

Ein dritte Henne N° 1 wird am 10 Jan. 1903 in Angriff genommen

und in gleicher Weise gefüttert. Sie wog anfangs 1365 gr. An dem Tage, an welchem sie 0,5 Lithiumkarbonat zum Fleisch bekommt. frisst sie nicht. Das Lithium wird ausgesetzt, sie frisst wieder zwei Tage gut. Es wird ihr wieder Lithium gegeben, sofort stellt die Henne das Fressen wieder ein.

Ich wurde durch diese Beobachtungen veranlasst überhaupt darauf zu verzichten, Lithium zu geben, zumal Herr Prof. KIONKA bei einer andern Gelegenheit die Erfahrung machte, dass mit einer andern organischen Lithiumverbindung gefütterte Hennen ebenfalls die Nahrung verweigerten.

Ich ging nun dazu über, an der Henne die Wirkung kohlensauren Kalkes zu studieren, um zu sehen, ob vielleicht die Darreichnng geringerer Mengen, als sie KIONKA gab, einen günstigen Einfluss auf den Stoffwechsel eines fleischgefütterten Huhnes ausüben. Bekanntlich gab KIONKA 5 seiner Hühner täglich 10 gr. kohlensauren Kalk in Gestalt von Eierschalen und fand, um nur einiges hervorzuheben, eine Störung der Darmresorption, eine Zunahme der frischen Kotmengen, Vermehrung der Trockensubstanz und Alkalescenz der Faeces. Ich gab der Henne $CaCO_3$ in steigenden Dosen bis zur Alkalescenz der Faeces die bei 7,0 eintrat, dann ging ich wieder zurück und fand bei 5,0 vierzehn Tage später den Kot immer noch alkalisch reagierend, erst bei 4,0 wurde er wieder sauer, diese letztere Kalkmenge gab ich bis zuletzt. Die Henne frass immer sehr gut. Wenn wir die beigegebene Tabelle überblicken, so fällt auf, dass weder eine Vermehrung der frischen Kotmengen noch eine Zunahme der Trockensubstanz bemerkbar ist; nur die letzten 3 Controlltage zeigen eine deutliche Steigerung der Trockensubstanzzahlen. Einen bemerkenswerten Einfluss auf die Darmresorption konnte ich nicht nachweisen.

Leider wurde dieser Versuch durch den Tod der Henne unliebsamer Weise beendet. Sie starb am 31 März und wog zuletzt 1075 gr.

Die Section ergab : Im Kropf eine grosse Menge (wohl die ganze Tagesration) Fleisch. Bei der Besichtigung des Bauches fällt ein starkes Aufgetriebensein desselben auf. Als Ursache dieser Vorwölbung stellt sich eine etwa 1 1/2 Männerfaust grosse ca. 400 c.c. klare Flüssigkeit enthaltende Cyste heraus, die in den hinteren Teilen der Rückenpartie etwa 1 1/2 centim. von der Mündung der Kloacke rechts mit einem dünnen Stiele angewachsen ist. Die Därme sind nach links gedrängt, die Leber nach oben, der Eierstock comprimirt. Keine Auflagerungen auf dem Peritoneum, Pleura und Pericard, Herz o. B. An den Extremitäten keine Tophi.

Da die Cyste, welche offenbar der Tod verursachte, den normalen

Ablauf des Experimentes verhinderte, wurden die Organe dieses Tieres nicht weiter untersucht. Wegen der Ernährungsstörungen sind auch die Faeces nicht analysiert worden.

Zur Bestimmung der Menge, der Reaction, des Stickstoffs, der Harnsäure, der Trockensubstanz und des Wassergehaltes wurde bei den übrigen drei Hennen in der von Kionka beschriebenen Weise der Kot aufgefangen, gewogen, auf dem Wasserbade bis zur Lufttrockenheit eingedampft, in einem Mörser sehr fein gestossen und auf diese Weise sehr gut gemischt, Proben davon auf der analytischen Wage abgewogen und ihr *N-gehalt* nach Kjeldahl in doppelter Analyse bestimmt. Diese Bestimmungen wurden bei sämtlichen Tieren die ersten 9 Tage gemacht und jedesmal nach Verlauf von vier Wochen wieder je drei Tage.

Bei der *Harnsäurebestimmung* hielt ich mich an die von Kionka angegebene Modification der Methode von Tunnicliffe und Rosenheim der Titration mit Piperidinlösung (l. c., p. 61). Die beifolgenden Tabellen zeigen die Resultate.

Wir sehen hier wiederum die charakteristischen Veränderungen des Stoffwechsels bei fleischgefütterten Hühnern.

Der Kot, welcher bei mit Körnerfutter gefütterten Hühnern eine festweiche, teigige Beschaffenheit hat, wird dünnflüssig und sehr reichlich, sobald ausschliesslich Fleisch als Nahrung gegeben wird. Die Vermehrung des Quantums beruht nur teilweise auf einer Vermehrung der Trockensubstanz, hauptsächlich auf einer Steigerung der Wasserabgabe.

Die Kotmengen steigen bei allen drei Hennen bis über 300 gr. ja bis 400 gr. (s. Tabelle), was einer abgegebenen Wassermenge von mindestens 285 bezw. 385 gr. entsprechen würde. Es ist wohl sicher, dass Kionka, der eine maximale Wassermenge bis 245 gr. angiebt (l. c., p. 199), auch noch grössere Gewichte gefunden haben würde, wenn er längere Zeit die Kotmengen bestimmt hätte, zumal seine Hennen alle schwerer waren als die Meinigen.

Zugleich beobachten wir grosse Schwankungen in der absoluten Menge frischen Kots während der Fleischfütterung. Beispielweise bei Henne N° 2 (Soda) schwankt das Gewicht des frischen Kots zwischen 100 und 400 gr., während die Trockensubstanz weniger in ihrer Menge zu schwanken scheint, da am 11 Dez. bei 100 gr. Gesamtkot 14,7 gr. Trockensubstanz vorhanden ist, während am 15 Febr. und 12 März bei 300 gr. Gesammtmenge die Trockensubstanz 9 bezw. 12 gr. beträgt.

Der Stickstoffgehalt der Trockensubstanz bewegt sich nach Einsetzen der Fleischkost etwa um $^1/_4$—$^1/_5$ derselben, während er vorher $^1/_{10}$—$^1/_8$

beträgt. Diesen Verhältniszahlen entspricht auch ein Wachsen der absoluten Menge N., wie es MEISSNER (16), KIONKA (1) u. a. ebenfalls beobachtet haben. KIONKA (1) fand eine Stickstoffmenge bis zu 5,902 gr., HOFFMANN (13) bis zu 5,819 gr. während die grösste Zahl bei meinen Hühnern 4,02 gr. N beträgt, also nicht unerheblich gegen die vorerwähnten zurückbleibt. Bemerkenswert ist, dass diese Maximalzahl erscheint, nachdem die Fleischration von 100 gr. auf 125 gr. erhöht worden ist. Auch zeigen die Zahlen der N Ausscheidung zuletzt im allgemeinen eine Steigerung, die ja Folge der Vermehrung der Nahrungsaufnahme ist.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Harnsäure. KIONKA (1) findet bei seinen Hühnern 6,26—11,232 gr. Harnsäure, eine Menge, welche etwa 63 % der Stickstoffausfuhr gleichkommt. Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, würde diese Verhältniszahl den von mir gefundenen Werten, entsprechen, wenigstens für den Anfang. Im späteren Verlaufe des Versuches bleibt der Harnsäurestickstoff (im Verhältnis zum Gesammtstickstoff) bei der Soda und Magnesiumhenne hinter der oben genannten Zahl und im allgemeinen hinter den zuerst gefundenen Werten zurück, in dem auch die absolute Menge Harnsäure etwas zurückgeht. Das in einer Prozentzahl ausgedrückte Verhältnis Harnsäure zu Stickstoff ist bei den letzten drei Controlltagen der Sodahenne nicht über 41 %, bei der Magnesiumhenne nicht über 45 %.

Die *absoluten* Mengen der Harnsäure von je drei Controlltagen zusammen gerechnet, ergeben folgende Verhältnisse:

	10.—12. Dez.	13.—15. Jan.	15.—17. Febr.	11.—13. März
Sodahenne	15,03	16,11	13,47	13,03
	18.—20. Dez.	20.—23. Jan.	15.—17. Febr.	11.—13. März
Magnesiumhenne	13,10	11,34	13,40	10,60

Bei der letzteren ist die Abnahme nicht so constant.

Zur Erklärung dieser Erscheinung scheint mir eine von SALKOWSKI (17) mitgeteilte Beobachtung bemerkenswert. SALKOWSKI stellte nämlich am Menschen fest, dass Alkaligaben (in diesem Falle essigsaures Natron) die Harnsaureexcretion verringern und zwar erfolgt die Abnahme auf Grund einer geringeren Bildung von Harnsäure und nicht infolge einer Rentention derselben, wie der Versuch demonstrirt, indem nach Aussetzen des Alkalis die Harnsäureausscheidung nicht über die vorher gefundenen Werte hinaus ansteigt. Es wäre möglich, dass im Vogelorganismus ein ähnlicher Einfluss der Alkaligaben auf die Harnsäurebildung statthat, jedenfalls ist ein Einfluss auf die Ausscheidung namentlich bei der Sodahenne unverkennbar. Den Beweis, dass die Verminderung der ausgeschiedenen

Harnsäuremengen auch in diesem Falle auf verminderter Bildung und nicht auf Retention beruht, in ähnlicher Weise zu führen wie SALKOWSKI, dazu bin ich nicht im Stande, da es nicht im Sinne der Arbeit lag, die Alkaligaben zu unterbrechen.

Wenn die Verminderung in diesem Falle tatsächlich auf Retention beruhte, so stand zu erwarten, dass bei der relativ langen Dauer der Alkaligaben erst recht eine Uratstauung mit ihren Folgen in den Organen und an den serösen Häuten hätte zur Beobachtung kommen müssen, da schon die Fleischfütterung allein dazu führt.

Wie wir bald sehen werden, ist dies bei einer Henne (Sodahenne) gar nicht der Fall und hier ist die Verminderung der Harnsäureausscheidung am deutlichsten, die supponierte Retention also am grössten; bei einer andern Henne (Magnesium) in so geringem Masse, dass wir nicht berechtigt sind, anzunehmeu die Verminderung der Harnsäureausscheidung beruhe auf Retention gebildeter Harnsäure, da die Wirkungen, welche sie hätte ausüben müssen, an den Organen der Tiere nicht zu entdecken waren.

Die Kochsalzhenne zeigt bemerkenswerter Weise weder ein Sinken der Verhältniszahlen (62 °/₀) noch eine Verminderung der absoluten Mengen.

Die entsprechende Zahlen sind :

17.—19. Jan.	12.—14. Febr.	14.—16. März
12,95	13,33	13,07

Man hätte denken können, dass die Verminderung der Harnsäureausscheidung vielleicht allgemein bei länger dauernder Fleischfütterung auftritt, dagegen spricht aber das Verhalten der Kochsalzhenne, und es dürfte daher einen gewissen Grad von Berechtigung haben, diese Erscheinung als eine Wirkung der gereichten Salze zu betrachten.

Die Gewichtkurven, welche KIONKA (l. c. p. 209) von seinen Hühnern gezeichnet hat, zeigen alle nach einem geringen Gewichtsverlust anfangs (Henne 8, 1, 9, 7, 10) oder Gleichbleiben des Gewichts in etwa den ersten 2 Wochen (Henne 2, 3) einen Anstieg des Körpergewichts um maximal ca. 250 gr. (Henne N° 9) und minimal ca. 60 gr. (Henne N° 3). Von dieser Höhe erfolgt fast durchweg plötzlich (nur Henne N° 10 bleibt etwa 4 Tage auf der Höhe, die anderen gehen alle sofort wieder herunter) ein Absturz der dann in Anfangs schnellerem später langsameren Tempo fast unaufhaltsam bis zum Tode anhält. Nach dem also eine Gewöhnung an die Kost eingetreten war (2 Hennen (5—6) die sich nicht gewöhnen konnten, starben in den ersten Wochen) setzen die Hühner an Körperfleisch an, bis die Schädigungen der Kost den Beginn der gichtischen Erkrankung

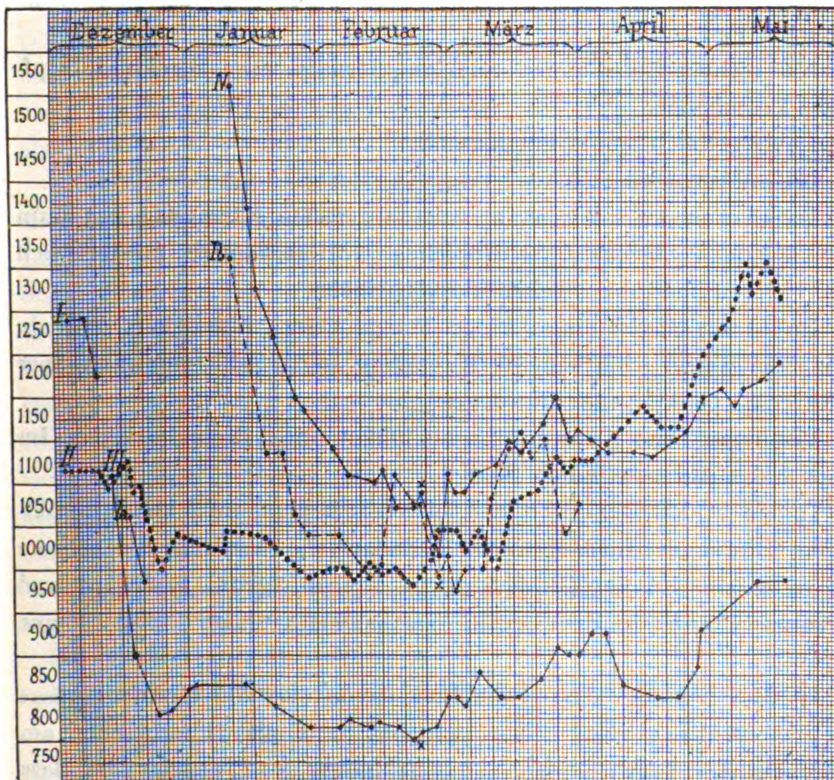
herbeiführten, welche zwar nicht bei allen gleichartig verläuft, aber doch fast durchweg zum Tode führt.

Demgegenüber muss es auffallen, dass bei meinen Hühnern ganz andere Verhältnisse zu Tage treten. Zwei meiner Hennen 1 und *1a* scheiden aus der Betrachtung aus. Henne *1b*, welche an der grossen Cyste zu Grunde ging, zeigt zwei Anstiege in ihrem Körpergewicht, nachdem sie vorher über 4 Wochen beständig an Gewicht abgenommen hat. Ich halte mich nicht für berechtigt, daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Die übrigen 3 Hennen 2, 3 und 4 zeigen in sofern ein gleichartiges Verhalten, als sie alle nach etwa 2 Monaten einen ziemlich constanten Anstieg des Gewichts aufweisen und zwar nachdem die Erhöhung der Fleischration erfolgt ist. Während nun die Kurven KIONKA's alle eine mehr oder weniger grosse Zunahme zu Anfang zeigen und nachher erst der Gewichtsverlust eintritt, zeigt meine Kurventafel ausser bei Henne N° 2 (Soda), die eine Andeutung einer Steigerung darbietet, kein analoges Verhalten meiner Hennen, sondern alle beginnen sofort (3 und 4) oder erst nach einigen Tagen mit dem Gewichtsverlust. Ich bin geneigt, diese Erscheinung auf das im Vergleich zu KIONKA's Hühnern, die vielleicht etwas reichlich bekamen (150 gr.), geringere Mass von Kost (100 gr.) zurückzuführen. Man könnte denken, dass der initiale Gewichtsverlust bei meinen Hennen auch eine Folge der geringeren, vielleicht zu geringen Kost sei, zumal sie alle nach der Zulage von 25 gr. Fleisch am 23. bezw. am 26 Febr. zuzunehmen beginnen, die Hennen sich also in einem Hungerzustande befunden hätten. Dagegen spricht das Verhalten der Gewichtskurven bei Henne N° 2 und 3, die schon 2 Monate vor dem obengenannten Zeitpunkt aufgehört hatten, constant an Gewicht zu verlieren, ferner belehrt uns aber auch ein Blick auf die Sticktoffbilanz eines andern, indem bei allen drei Hennen, bei Henne N° 4 (Kochsalz), welche am meisten abnimmt, sogar constanter als bei den beiden andern, an den Controlltagen die N Ausfuhr geringer ist als die Einfuhr. Durch Verlust an circulierendem und Organeiweiss kann die Gewichtsabnahme also nicht erklärt werden. Dagegen scheint der Verlust an Körperfett, da die Kost fast reine Eiweisskost war, ferner der Verlust an Körperwasser in Betracht zu kommen, absehen davon, dass bei Henne N° 4 (Kochsalz) ein ungewöhnlich spätes Eintreten der Gewöhnung an die Kost eine Rolle spielen kann

Der Verlauf der KIONKA'schen Gewichtskurven scheint mir die Deutung zuzulassen, dass die nach der kurzen Steigerung des Körpergewichts eintretende Gewichtsabnahme Folge der beginnenden gichtischen Erkrankung ist.

Wenn nun nach einer Zeit in welcher bei den Hühnern KIONKA's die gichtische Erkrankung schon manifest, ja schon im Terminalstadium ist, bei meinen Hühnern nicht nur keine Verminderung des Körpergewichts auftritt, sondern sogar eine Zunahme desselben, so läge der Gedanke nahe, diese Erscheinung so zu erklären, dass die Hühner infolge der Salzdarreichung nicht an Gicht erkrankten. Nun ist ja von vorn herein der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass ein Huhn auch bei Gewichtszunahme die Gicht bekommen kann, wenn auch der Krankheitsverlauf bei den Versuchen KIONKA's durchweg ein anderes Bild zeigt. Hier muss die Section, der makroskopische und mikroskopische Befund der Organe den Ausschlag geben. Bevor ich dazu übergehe, noch einige Worte über die Dauer des Versuchs und die zu erwartenden Resultate:

Die auf der Gewichtskurventafel KIONKA's aufgeführten Hühner beginnen alle den terminalen Gewichtssturz mit dem 142ten Tage ihrer



Fleischkost, eine Henne (No 2) stirbt schon am 132ten Tage. Meine Hennen wurden getötet am 128ten (Kochsalzhenne) bezw. 153ten (Magnesiumhenne) bezw. 162ten Tage (Sodahenne) ihrer Fleischfütterung.

Es war also bei allen dreien, wenigstens aber bei den beiden letzten Hennen zu erwarten, dass sich gichtische Veränderungen an ihren Organen zeigen würden, wenn die Krankheit trotz der Zunahme des Körpergewichts seit Beginn der Fleischfütterung ihren regelrechten Verlauf genommen hätte. Finden wir diese Veränderungen nicht, so gewinnt unsere oben ausgesprochene Vermutung an Wahrscheinlichkeit, dass die Hühner nicht, oder noch nicht an Gicht erkrankt sind, trotzdem sie hinreichend lange mit Fleisch gefüttert wurden.

Sectionsprotocolle.

Die Henne N° 2 (Soda) wurde am 18. Mai 1903 durch Verbluten getötet. Die Section ergab folgendes :

Kamm nicht cyanotisch, an den Rändern leicht dunkelrot gefärbt.

Leber und Pericard, Peritoneum und Pleura spiegelnd glatt, ohne pathologische Auflagerungen. Um den Muskelmagen eine grössere Menge gelbliches Fett.

Am rechten Leberlappen eine knopfförmige etwa Stecknadelkopfgrosse Protuberanz.

Leber gelblich braun, fettglänzend.

Gallenblase prall gefüllt.

Im Peritoneum milchige, leicht rosa gefärbte Flüssigkeit mit darin schwimmenden einzelnen Fetttröpfchen. (Mikroskopisch fanden sich Fetttröpfchen und grosse weisse Blutkörperchen.)

Im Muskelmagen eine geringe Menge trüber Flüssigkeit und ein kleinerbsengrosser scharfkantiger Kieselstein. In der Schleimhaut an einer Stelle kleine punktförmige Blutungen.

Vormagen- und Oesophagusschleimhaut ohne Besonderheiten. Im Kropf taubeneigrosser Ballen Fleisch.

In den beiden Blinddärmen, gleich am Beginn, ganz kleine punktförmige Blutungen. Im Beginn des Dünndarms 4 oberflächliche hellrote hirsekerngrosse Flecke. (Blutaustritte.) Epicard glatt. Endocard und Herzmuskel o. B. In den beiden Herzkammern einige lockere kleine Gerinnsel.

In dem Eierstock eine Reihe Eier, davon eins von Hühnereigrösse mit pergamentener Schale. (Ein ähnliches hatte die Henne schon am vorhergehenden Tage gelegt.) Bei der Eröffnung des Eies zeigt sich, dass die gut entwickelte Dotter fast vollständig weiss ist, eine Keimscheibe ist nicht wahrzunehmen. (Das am Tage vorher gelegte Ei hatte eine ähnliche Beschaffenheit.)

Harnleiter leer.

Die Nieren erscheinen braunrot an einzelnen Stellen mit gelblicher Nuance. Zeichnung deutlich. Auf dem Querschnitt kleine weisse Flecke. Nur an einer Stelle, wo ein grosser Kanal getroffen ist, eine geringe Menge einer weisslichen Masse. Murexidprobe nicht sicher positiv. Die Gelenke sind ohne Besonderheiten.

Zur mikroskopischen Untersuchung bestimmte Stücke wurden in 96 % Alkohol dann in Alk. abs. gebracht und in Paraffin eingebettet. Die fünf bis zehn bis fünfzehn Mikron dicken Schnitte wurden mit Parakarmin, Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und Hämatoxylin-Pikrinsäure gefärbt. Ausserdem wurden von jedem Organ Schnitte angefertigt, an welchen sowohl die Berlinerblau, wie die Turnbullsblaureaction ausgeführt wurde, sodann wurden die Schnitte mit Hämatoxylin gefärbt. Zur Berlinerblaureaction wurden die Präparate folgendermassen behandelt: 1/2 stündiger Aufenthalt in 1 5 % Ferrocyankaliumlösung, darauf kurze Behandlung (1 Min.) mit 0,45 % Salzsäure. Zur Turnbullsblaureaction kamen die Schnitte 2—10 Min. in unverdünntes gelbes Schwefelammonium, dann nach Abspülen mit destilliertem Wasser in eine mit Salzsäure schwach angesäuerte 15 % Ferricyankaliumlösung. (BANNES l. c. p. 32).

Die Organe der Henne N° 2 erwiesen sich ausser geringen subcapsulären Blutungen der Leber und Niere im allgemeinen als intact. In der Leber zeigten sich in den Präparaten mit Berlinerblaureaction vereinzelte blaue Körnchen, in den Turnbullsblauschnitten konnte ich solche nicht entdecken. Die Kerne waren durchweg gut gefärbt, das Protoplasma ohne Veränderungen. Die Gallencapillaren nicht erweitert. Vor allem habe ich keine circumscripten Stellen veränderten necrotischen Gewebes finden können, Anzeichen einer Uratablagerung. Urate, welche bei der Conservirung in Alcohol hätten intact bleiben müssen, habe ich in der Leber nicht gefunden, wohl aber vereinzelt in den im übrigen intact erscheinenden, teilweise etwas erweiterten Harncanälchen der Niere, wo sie physiologischer Wéise zu finden sind. Die Eisenreactionen waren in der Niere negativ ebenso in der Milz, die keine pathologischen Veränderungen aufwies.

HENNE N° 3. *(Section am 18 Mai 1903.)*

Kamm nicht cyanotisch. Gelenke ohne äusserlich sichtbare Veränderungen.

Peritoneum klar, ohne Flüssigkeitsansammlung, ohne weisse Belege.

Am Epicard vorn an der Ventrikelgrenze eine punktförmige Blutung. Im sulcus coronarius rechts dorsal eine rundliche hirnkorngrosse Blutung.

Herzmuskel und Endokard ohne Besonderheiten.

An den Vorhöfen leicht Fettanlagerung. Leber wenig vergrössert, dunkelbraunrot. Aussenfläche glatt. Gallenblase prall gefüllt, Wandung streifenweise etwas verdicktet. Innenfläche o. B.

Harnleiter leer. Niere wie Henne N° 2, Murexidprobe positiv.

Um den Muskelmagen kein Fett. Œsophagus und Kropf ohne Besonderheiten. Im Kropf einige Federstückchen. Im Vormagen und Muskelmagen, deren Schleimhaut normal ist, je ein kleinerbsengrosser rundlicher Kieselstein. Im Dünndarm keine Blutung. Im Beginn der beiden Blinddärme kleine in Gruppen gelagerte, punktförmige Blutungen. Kloake o. B.

Mikroskopisch zeigen Leber und Niere geringe subcapsuläre Blutungen. Das Leberparenchym erscheint nicht überall gleichmässig gefärbt. Viele grosse Zellen mit mehreren Kernen. Das Protoplasma der Zellen erscheint gekörnt und trübe, die Kerne teilweise vergrössert, blasig aufgetrieben, sehr blass. Die Zellgrenzen durchweg deutlich. Die Turnbullsblau und Berlinerblaureaction ist in der Leber, Niere und Milz positiv. In der Niere erscheinen die Glomeruli geschrumpft, teilweise Zelleinwanderung zwischen die BOWMANN'sche Kapsel. Das Protoplasma vieler Zellen der Harnkanälchen im Stadium trüber Schwellung, die Kerne undeutlich oder geschwunden. Zellgrenzen nicht immer deutlich. Die Harnkanälchen teilweise etwas erweitert, einzelne Uratkugeln. Von einigen Harnkanälchen sicht man nur noch Andeutungen der Structur um dieselben herum, geringe Ansammlungen von Rundzellen. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Die Milz zeigt ausser den Eisenreactionen nichts Abnormes

HENNE N° 4. *(Section 19. Mai 1903.)*

Im Unterhautzellgewebe reichliches Fett, ebenso um den Muskelmagen und in der Gegend der Kloake.

Peritoneum glatt, glänzend, keine Auflagerungen.

Pericard und Epicard ohne Besonderheiten.

Im sulcus coronarius reichliche Fettansammlung. Im Endokard des linken Ventrikels mehrere punktförmige Blutaustritte.

Oesophagus o. B.

Die Schleimhaut des Kropfes blasig geschwellt. Beim Einschnitt in die geschwellten Stellen entleert sich Gas. Inhalt des Kropfes klare Flüssigkeit mit einigen weisslichen Flocken.

Vormagen und Muskelmagen normal.

Im Anfang des Dünndarms mehrere punktförmige rote Stellen (injic. Capillaren).

An den Anfängen der beiden Blinddärme auf kurzen Erhebungen, die ungefähr eine Fläche von der Grösse eines Getreidekorns bedecken, kleine Blutungen.

Pleura glatt.

Harnleiter leer. Niere dunkelbraunrot. Die Fettanlagerung reicht bis zwischen die einzelnen Nierenlappen. Ueberzug glatt. Zeichnung deutlich. Beim Einschnitt wie vorher. Murexidprobe nicht deutlich positiv.

Leber etwas gelblich braun, besonders auf dem Durchschnitt. Kapsel glatt. Die Gelenke sind ohne Befund.

Die Eisenreactionen sind bei dieser Henne in Milz, Niere und Leber positiv und zwar erscheinen in den Turnbullsblau-Präparaten in allen drei Organen reichlichere blaue Massen als in den Berlinerblau Präparaten.

In der Milz zeigen sich kleine Blutungen unter der Kapsel, geringe perivasculäre Infiltrationen, keine deutliche Veränderungen der zelligen Elemente.

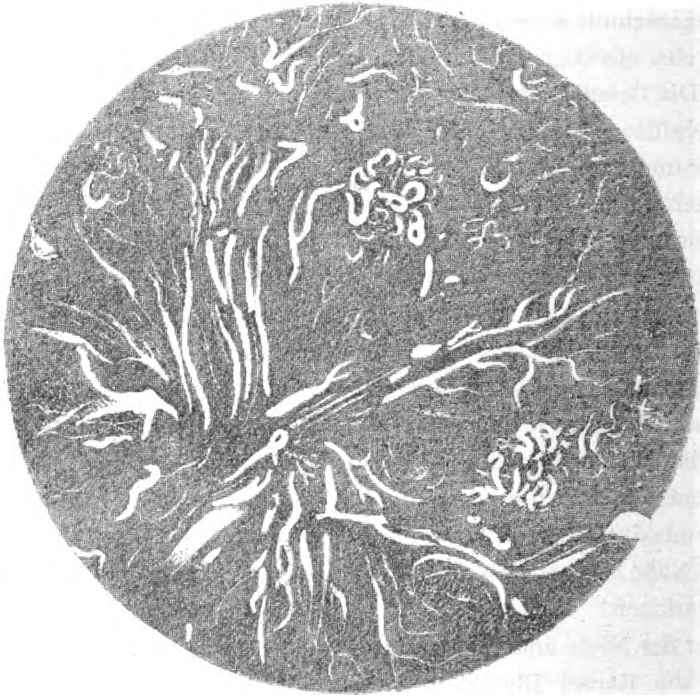
Die Leber zeigt ausser kleinen Blutungen unter die Kapsel stellenweise parenchymatös entartete Zellen mit bläschenförmigen Kernen. Teilweise sind nur noch die Kerne zu sehen, zwischen denen mehr oder weniger structurlose, homogene z. t. körnige Massen liegen, Zellen mit völligem Kernschwund, die gequollen erscheinen, deren Protoplasma nur am Rande dürftig gefährbt ist. An einzelnen Stellen finden sich in unmittelbarer Nähe der stark veränderten Gewebes kleine Herde kleinzelliger Infiltrationen.

In der Niere findet man ausser punkt- und strichförmigen Blutungen unter die Kapsel Blutungen in das Nierengewebe selbst. Kleinzellige Infiltrationen längs der Harnkanälchen, grössere Rundzellenansammlungen in denen Reste von Harnkanälchen z. T. in körnigem Zerfall ihrer Zellen noch erkennbar sind. Viele Harnkanälchen stark erweitert, angefüllt mit Harnkügelchen, Epithel z. T. erhalten, z. T. nur noch aus einer homogenen Membran bestehend. Stellen von undifferenziertem Gewebe von der doppelten Grösse eines Glomerulus in denen Reste kristallinischer Massen erkennbar sind, in der Umgebung teilweise kleinzellige Infiltrationen.

Natürlich fanden sich in allen Organen, bei denen die Eisenreaction positiv waren, in den ungefährbten Präparaten die gelblich braunen Concremente, welche für die Siderosis charakteristisch sind.

Ausserdem wurden gleichzeitig Hühner nur mit Fleisch gefüttert, die natürlich das Krankheitsbild zeigten, welches von Kionka und Bannes

ausführlich beschrieben ist. Eine etwas schematisiertes Lupenbild des Durchschnitts einer Uratstauungsniere möchte ich unten anfügen. Das Bild stammt von der Niere einer Henne, welche an den Folgen der Fleischfütterung nach mehreren Monaten eingegangen ist und zeigt sehr schön die die Nierenkanälchen ausfüllenden weissen Uratmassen, von denen in den Nieren meiner Hennen nur in den grösseren Gängen makroskopisch Spuren zu sehen waren.



Wenn wir nun die makroskopischen und mikroskopischen Befunde überschauen, welche wir zur Entscheidung der Frage, ob die Hühner an Gicht erkrankt sind oder nicht, herangezogen haben, so finden wir, dass diese Frage bei den drei Hühnern eine verschiedene Beantwortung erfahren muss.

Die Sodahenne hat entschieden die über fünf Monate lange Fleischfütterung am besten vertragen. Ihre Organe erscheinen intact, ihr Befinden war während der ganzen Versuchszeit vorzüglich. Eine leichte Siderosis der Leber kann vielleicht in Anbetracht des Futters als physiologisch bezeichnet werden. Eine ausgesprochene Erkrankung an Gicht liegt also bei dieser Henne nicht vor. Anders liegt die Sache bei der Magnesium-

und Kochsalzhenne. Beide zeigen in Leber und Niere Veränderungen, welche wohl die Einleitung der gichtischen Erkrankung bedeuten dürften. Bei der Kochsalzhenne, in deren Niere sich eine Concrementablagerung mit Necrose des Gewebes und Infiltration in der Umgebung fand, war die Gicht wohl schon « ausgebrochen », oder besser gesagt, in das Stadium der Uratablagerung eingetreten.

Wenn ich nun kurz die Ergebnisse meiner Arbeit zusammenfasse, so brachte sie einerseits die Bestätigung der Versuche von Kionka, dass die Hühner an Gicht erkranken, wenn sie genügend lange mit Fleisch gefüttert werden (Kochsalzhenne und wohl auch Magnesiumhenne), andererseits macht es das Verhalten der 3 Hühnern *wahrscheinlich*, dass gewisse Salze (Soda, vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade Magnesium) im stande sind, die Erkrankung an Gicht bei fleischgefütterten Hühnern zu verhüten, oder doch wenigstens hinauszuschieben. Ob der Befund, wie ihn die Sodahenne darbietet ein gesetzmässiger ist und als allgemein gültig betrachtet werden darf, das werden weitere Versuche zeigen müssen, da das Verhalten eines einzelnen Tier-Individuums nicht massgebend sein kann. Auffallend ist es ja, dass diese Henne die von Salkowski am Menschen nach Alkaligaben (essigsaures Natron) beobachtete Verminderung der Harnsäureausscheidung zeigt, ferner, dass sie allein in der gegebenen Zeit über das Anfangsgewicht hinaus (+ 200 gr.) zunimmt. In letzterem Verhalten sowie im Befund ihrer Organe gleicht sie der Mineralwasserhenne Hoffmann's, dessen Resultate durch die vorliegende Arbeit insofern ergänzt werden können, als die günstige Wirkung des Mineralwassers vielleicht hauptsächlich dem darin enthaltenen kohlensauren Natron zukommt. Auf der anderen Seite wäre zu bedenken, dass bei beiden Versuchen Kionka's sich zeigte, dass das deutsche Haushuhn, welches in diesen beiden Fällen als Versuchsobject diente, die Fleischfütterung bis zu zehn Monaten aushielt (die früher erkrankten Hühner waren meist ausländische oder grössere Rassen) während Hoffmann nur 4 Monate, ich etwas über fünf Monate fütterte.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wird es länger dauernder Versuche an reichlicherem Material bedürfen. Ich bin gegenwärtig schon damit beschäftigt, derartige Versuche auszuführen. Leider hat man nur zu wenig Aussicht durchaus gesunde Hühner zu bekommen, da unsere Haushühner zum grossen Teil krank sind. Dadurch werden nicht nur die pathologisch anatomischen Resultate getrübt, sondern die Aussichten auf das Gelingen der Versuche bei einer grösseren Anzahl Hühnern wird gering, wie der Verlauf meiner Versuche zeigt, bei denen ich 50 % meines Materials durch

Krankheit verloren habe. Es wird also nötig sein, die zu den Versuchen einzustellenden Hühner zuerst längere Zeit bei Körnerfutter auf ihren Gesundheitszustand zu beobachten und dann erst mit der Fleischfütterung zu beginnen, oder sich die Hühner selbst aufzuziehen, sie bis zu einer gewissen Zeit mit reinem Körnerfutter zu füttern und dann erst zu dem Fleischfütterungsversuch zu benutzen, wenn sie die ganze erste Lebenszeit hindurch, sich als lebensfähige, gesunde Tiere bewiesen haben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr Kionka für die Anregung zu der Arbeit und die Erlaubnis in seinem Institut zu arbeiten, Herrn Dr Kochmann für die Einführung in die Methoden der Untersuchung meinen besten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Kionka : Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 44, 1900; Int. Arch. f. Pharmakodyn. und Therapie. Bd. VII, 1900.
2. Galvani : Citirt nach Ebstein (8), S. 54.
3. Zalesky : *Ueber den urämischen Process*. Tübingen, 1865.
4. Chrzonsezewsky : Virchow's Archiv. Bd. XXXV.
5. Pawlinoff : Virchow's Archiv. Bd. LVII.
6. v. Schröder : Du Bois Reymond's Archiv. f. Physiol. 1880 Suppl. Bd.
7. Colasanti : *Ricerche sperimentali sulla formazione dell' acido urico*. Roma, 1881.
8. Ebstein : *Die Natur und Behandlung der Gicht*. Wiesbaden, 1882.
9. von Kossa : Pflüger's Archiv. Bd. LXXV, 1899.
10. Likhatscheff : Ziegler's Beitrage zur path. Anatomie. Bd. XX.
11. Bannes : Int. Arch. f. Pharmakodyn. und Therapie. 1901.
12. Schreiber und Zandy : Pflüger's Archiv. Bd. LXXIX, 1900.
13. Hoffmann : *Beitrage zur Kenntnis der Kronenquelle zu Salzbrunn in Schlesien*. Breslau, 1901.
14. v. Knieriem : Zeitschr. f. Biologie. Bd. XIII.
15. Meyer, Hans : *Beitrage zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner*. Diss. Königsberg, 1877.
16. Meissner : Zeitschr. für rat. Medicin. 3. Folge, Bd. XXXI, 1868.
17. Salkowski : Virchow's Archiv. Bd. 117, 1889.

Henne No 1.

Datum		Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1902. — Dez.	4	40 gr. Brod	1295				frisst gut
»	5	»		135	16,8	118,2	»
»	6	»	1295	60	4,5	55,5	»
»	7	100 gr. Fleisch		105	6,5	98,5	frisst nur die Hälfte
»	8	»		60	6,5	53,5	frisst schlecht
»	9	»		35	3,5	31,5	alles gefressen
»	10	Id. + 0,5 Li_2CO_3	1235	—	—	—	hat gefressen
»	11	»		70	11,0	59,0	frisst nicht
»	12	»		25	2,0	23,0	frisst nicht
»	13	+					

Henne No 1*a*.

Datum		Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1902. — Dez.	16	100 gr. Fleisch	1060	—	—	—	frisst gut
»	17	»	»	115	6,5	108,5	»
»	18	Id. + 0,5 Li_2CO_3	1026	150	17,7	132,3	»
»	19	» »	991	175	7,8	167,2	
»	20	+ vormittags					

Henne No 1*b*.

Datum		Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1903. — Jan.	10	40 gr. Brod	1365	—	—	—	frisst gut
»	11	»		125			»
»	12	»		75	5,5	69,5	»
»	13	100 gr. Fleisch		120	8,0	112,0	»
»	14	»	1425	55	9,5	45,5	»
»	15	+ 0,5 Li_2CO_3		135	10,3	124,7	frisst schlecht
»	16	kein Lithium		185			»
»	17	»	1145	170			»
»	18	+ 0,3 Na_2CO_3		125			frisst alles auf
»	19	100 gr. Fleisch + 0,5 Li_2CO_3		130			frisst nicht
»	20	100 gr. Fleisch		75			erholt sich
»	21	»	1140	115			frisst gut
»	22	»		165			
»	23	»		85			
»	24	»	1060	125			
»	25	»		125			
»	26	»		115			+ 0,5 $CaCO_3$
»	27	»		125			ohne Zusatz
»	28	»	1040	75			+ 0,7 $CaCO_3$
»	29	»		105			+ 0,5 $CaCO_3$
»	30	»		75	8,0	67,0	»
»	31	»		90	7,5	82,5	»
1903. — Febr.	1	»		140			+ 1,0 $CaCO_3$
»	2	»		110	7,5	102,5	1,5 »
»	3	»		95			1,5 »
»	4	»	1040	75			1,5 »
»	5	»		105			2,0 »
»	6	»		105			2,0 »
»	7	»		105			2,0 »
»	8	»		55			2,5 »
»	9	»		85			» »
»	10	»		115			» »
»	11	»		100			» »
»	12	»	990	115	7,5	107,5	» »
»	13	»		140	10,0	130,0	» »
	14	»	1000	87	8,0	79,0	» »
»	15	»		100			» »
»	16	»		145			» »
»	17	»		100			ohne Zusatz

Henne No 1b.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1903. — Febr. 18	100 gr. Fleisch	1115	150			ohne Zusatz
» 19	»		130			»
» 20	»		110			»
» 21	»	1075	130			3,0 $CaCO_3$
» 22	»		100			3,0 »
» 23	»	1070	170			4,0 »
» 24	»		120			5,0 »
» 25	»		130			6,0 »
» 26	125 gr. Fleisch	980	80			7,0 »
» 27	»		110			» »
» 28	»	1020	110			7,0 $CaCO_3$ Kot alkalisch
1903. — März 1	»		195			7,0 $CaCO_3$
» 2	»	970	120			7,0 »
» 3	»		130			6,0 »
» 4	»	1000	140			» »
» 5	»		140			» »
» 6	»		130			» »
» 7	»	1000	80			» »
» 8	»		150			» »
» 9	»		160			
» 10	»	1090	130			
» 11	»		80			5,0 $CaCO_3$ Kot alkalisch
» 12	»		100			5,0 »
» 13	»	1140	100			5,0 »
» 14	»		100			4,0 $CaCO_3$ Kot sauer
» 15	»		110			» »
» 16	»	1160	100			» »
» 17	»		120			» »
» 18	»		105			» »
» 19	»	1130	90			» »
» 20	»		80			» »
» 21	»		90			» »
» 22	»	1150	50			» »
» 23	»		100			» »
» 24	»	1080	90	16,0	74,0	» »
» 25	»		70	18,5	51,5	» »
» 26	»		100	18,5	81,5	» »
» 27	»	1040	90			» »
» 28	»		80			» »
» 29	»		80			» »
» 30	»		60			» »
» 31	»					» »
1903. — April 1	+ vormittags	1075				

GEWICHTSTABELLE.

Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum
1365	1903. — Jan. 10	1115	1903.—Febr. 18	1140	1903 — März 13
1243	» 14	1075	» 21	1160	» 16
1145	» 17	1070	» 23	1130	» 19
1140	» 21	980	» 26 (1)	1150	» 22
1060	» 24	1020	» 28	1090	» 24
1040	» 28	970	1903.—März 2	1040	» 27
1040	1903. — Febr. 4	1000	» 4	1075	» 31
990	» 12	1000	» 7		
1000	» 14	1090	» 10		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne No 2.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs %	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H_2O des Kotes in gr.	H_2O %	Körpergewicht in gr.	N % der Trockensubst.	Bemerkungen
Dez.													
4	40 gr. Brod	0,44	0,6	—0,16	0,72	40	127	6	121	93	1117	10	
5	30 »	0,336	0,35	—0,014	0,56	51	47	6	41	87		5,8	
6	30 »	0,336	0,35	—0,014	0,56	51	90	4.9	85	94	1117	7	
7	100 gr. Fleisch	2,94	2,35	+0,59	3,78	53	100	10,5	89	89		22,3	
8	»	2.94	2.27	+0,67	3,18	46	170	11,9	158	93		19	
9	»	2,94	3,07	—0,13	5,38	58	110	12,8	97	88		24	
10	»	2,94	2,81	+0,13	5,51	65	125	13,0	112	89	1117	21	0,3 Na_2CO_3
11	»	2,94	3,63	—0,69	5,22	48	100	14,7	85	85		24	»
12	»	2,94	2,83	+0,11	4,3	49	155	11,5	143	92	1097	24,5	»
Jan.													
13	»	2,94	3,14	—0,2	5,5	55,5	270	12	258	95		26	»
14	»	2,94	3,03	—0,09	5,86	64	220	12	208	94	1038	25	»
15	»	2,94	3,13	—0,19	4,75	50	170	12	158	93		26	»
Febr.													
15	»	2,94	1,85	+1,09	5,02	90	300	9,0	291	97	995	20,5	»
16	»	2,94	2,95	—0.01	4,48	50	210	13,5	196	93		21,8	»
17	»	2,94	1,99	+0,95	3,97	66	230	12,5	217	94	1005	16	»
März													
11	125 »	3,67	4,02	—0,35	5,56	46	270	16,5	253	94	1000	24	»
12	»	3,67	3,05	+0,62	3,36	36	300	12,0	288	96		25	»
13	»	3,67	3,50	+0,17	4,11	39	200	16,5	183	91	1080	21	»

Henne No 2.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Dez.				Dez.				Jan.			
4	40 gr. Brod	1117	—	29	100 gr. Fl.		310	23	100 gr. Fl.		170
5	»		127	30	»		205	24	»	1000	170
6	»		47	31	»	1030	340	25	»		260
7	100 gr. Fl.		90	Jan.				26	»		260
8	»		100	1	»		345	27	»		240
9	»		170	2	»		240	28	»	990	240
10	»	1117	110	3	»	1025	310	29	»		230
11	»		125	4	»		320	30	»		240
12	»		100	5	»		210	31	»		230
13	»	1097	155	6	»		250	Febr.			
14	»		100	7	»	1020	210	1	»		195
15	»		140	8	»		220	2	»		220
16	»		160	9	»	1048	220	3	»		230
17	»	1127	145	10	»		305	4	»	1000	190
18	»	1088	148	11	»		170	5	»		220
19	»	1096	130	12	»		230	6	»		250
20	»		150	13	»		270	7	»	990	170
21	»		200	14	»	1038	220	8	»		200
22	»		140	15	»		170	9	»		300
»	»		200	16	»		190	10	»		200
23	»		200	17	»	1038	190	11	»		260
24	»	1000	245	18	»		200	12	»	1005	280
25	»		175	19	»		230	13	»		310
26	»		160	20	»		230	14	»	995	220
27	»	1040	270	21	»	1013	200	15	»		300
28	»		280	22	»		240	16	»		210

Henne N° 2.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Febr.				März				April			
17	100 gr. Fl.		230	20	125 gr. Fl.		160	20	125 gr. Fl.		240
18	»	1005	230	21	»	1090	250	21	»		250
19	»		300	22	»		170	22	»	1160	210
20	»		240	23	»		300	23	»		270
21	»	980	190	24	»	1140	250	24	»		250
22	»		230	25	»		230	25	»		270
23	125 gr. Fl.	995	290	26	»		270	26	»	1190	280
24	»		280	27	»	1110	220	27	»		270
25	»		300	28	»		210	28	»		250
26	»	1015	300	29	»		230	29	»	1250	200
27	»		250	30	»	1130	240	30	»		230
28	»	1045	280	31	»		200	Mai			
März				April				1	»		240
1	»		320	1	»		200	2	»	1260	230
2	»	1045	230	2	»		280	3	»		210
3	»		245	3	»		250	4	»		230
4	»	1020	195	4	»	1130	250	5	»	1290	220
5	»		400	5	»		220	6	»		240
6	»		200	6	»		295	7	»		230
7	»	1045	240	7	»		225	8	»	1360	220
8	»		150	8	»	1150	250	9	»		200
9	»		270	9	»		270	10	»	1335	250
10	»		260	10	»		250	11	»		200
11	»	1000	270	11	»		195	12	»		220
12	»		300	12	»		200	13	»	1360	190
13	»		200	13	»		230	14	»		200
14	»	1080	230	14	»		200	15	»		130
15	»		270	15	»	1180	230	16	»		150
16	»		270	16	»		220	17	»		150
17	»	1080	230	17	»		220	18	»	1310	150
18	»		100	18	»		300				
19	»		170	19	»	1160	250				

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1902. — Dez. 4	1117	1903. — Febr. 4	1000	1903. — März 27	1110
» 10	1117	» 7	990	» 30	1130
» 13	1097	» 12	1005	1903. — April 4	1130
» 17	1127	» 14	995	» 8	1150
» 18	1088	» 18	1005	» 15	1180
» 19	1096	» 21	980	» 19	1160
» 24	1000	» 23 (1)	995	» 22	1160
» 27	1040	» 26	1015	» 26	1190
» 30	1030	» 28	1045	» 29	1250
1903. — Jan. 3	1025	1903. — März 2	1045	1903. — Mai 2	1260
» 7	1020	» 4	1020	» 5	1290
» 9	1048	» 7	1045	» 8	1360
» 14	1038	» 11	1000	» 10	1335
» 17	1038	» 14	1080	» 13	1360
» 21	1013	» 17	1080	» 18	1310
» 24	1000	» 21	1090		
» 28	990	» 24	1140		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne No 8.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs %	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H_2O des Kotes in gr.	H_2O %	Körpergewicht in gr.	N % der Trockensubst.	Bemerkungen
Dez.													
13	40 gr. Brod	0,44	1,07	—0,63	1,84	57	150	14,5	135	90	1012	7,3	
14	40 »	0,44	0,57	—0,13	0,66	37	95	4,5	90	95		12,6	
15	40 »	0,44	0,55	—0,11	1,08	65	135	4.4	130	96		12,5	
16	100 gr. Fleisch	2,94	2,39	+0,55	3,43	47	105	10,2	95	90		23,4	
17	»	2,94	4,0	—1,06	5,6	45	155	16,0	139	89	972	25	
18	»	2,94	3,52	—0,56	4,21	39,6	154	14,7	139	90	932	23	Mg (CO_3)$_2$ in Stücken
19	»	2,94	3,85	—0,91	4,58	39,5	160	13.5	146	91	900	28	»
20	»	2,94	3,23	—0,29	4,31	44,5	215	12.6	202	94		25,6	»
Jan.													
20	»	2,94	2,30	+0 64	4,64	67	220	11,2	209	95		20,5	»
21	»	2,94	2,45	+0,49	2,91	39,6	230	12 7	217	94	839	19,2	»
23	»	2,94	2,70	+0,24	3,79	46,6	230	11,5	218	95		23,4	»
Febr.													
15	»	2,94	2,32	+0,62	4,63	65	260	10,4	250	96	825	22,3	»
16	»	2,94	3,00	—0,06	5,00	55,5	230	14,1	216	94		21	»
17	»	2,94	2,30	+0,54	3,77	54,7	290	11,0	279	96	820	20,9	»
März													
11	125 »	3,67	3,00	+0,67	4,08	45	270	12,8	257	95	850	23,4	»
12	»	3,67	2,66	+1,01	2 86	36	300	11.3	289	96		23,5	»
13	»	3,67	3,07	+0,6	3,72	40	220	13,5	206	94	850	22.7	»

Henne No 8.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Dez.				Jan.				Febr.			
13	40 gr. Brod	1112	150	7	100 gr. Fl.	865	230	1	100 gr. Fl.		205
14	»		95	8	»		285	2	»		210
15	»		135	9	»	865	245	3	»		230
16	100 gr. Fl.		105	10	»		305	4	»	820	180
17	»	972	155	11	»		240	5	»		260
18	»	932	154	12	»		220	6	»		290
19	»	900	160	13	»		345	7	»	830	270
20	»		215	14	»	865	240	8	»		270
21	»		195	15	»		255	9	»		290
22	»		170	16	»		270	10	»		240
23	»		262	17	»	860	250	11	»		290
24	»	830	220	18	»		240	12	»	820	220
25	»		235	19	»		220	13	»		270
26	»		230	20	»		220	14	»	825	215
27	»	835	215	21	»	839	230	15	»		260
28	»		270	22	»		70	16	»		230
29	»		265	23	»		230	17	»		290
30	»		265	24	»	830	210	18	»	820	270
31	»	860	300	25	»		170	19	»		250
Jan.				26	»		230	20	»		200
1	»		310	27	»		300	21	»	800	230
2	»		250	28	»	820	250	22	»		350
3	»	865	295	29	»		270	23	125 gr. Fl.	810	260
4	»		265	30	»		300	24	»		260
5	»		355	31	»		255	25	»		300
6	»		255					26	»	820	240

Henne N° 8.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Febr.				März				April			
27	125 gr. Fl.		400	26	125 gr. Fl.		270	22	125 gr. Fl.	850	270
28	»	850	350	27	»	900	200	23	»		290
März				28	»		270	24	»		265
1	»		350	29	»		280	25	»		255
2	»	850	220	30	»		230	26	»	890	275
3	»		230	31	»	900	220	27	»		265
4	»	845	245	April				28	»	930	305
5	»		340	1	»		190	29	»		215
6	»		310	2	»		220	30	»		155
7	»	880	320	3	»	930	270	Mai			
8	»		270	4	»		260	1	»		215
9	»		320	5	»		270	2	»	950	215
10	»		290	6	»	930	220	3	»		195
11	»	850	270	7	»		210	4	»		215
12	»		300	8	»		240	5	»	940	155
13	»		220	9	»		220	6	»		175
14	»	850	280	10	»	860	170	7	»		175
15	»		250	11	»		240	8	»	960	235
16	»		290	12	»		220	9	»		195
17	»	860	150	13	»		280	10	»		185
18	»		270	14	»		290	11	»	980	225
19	»		170	15	»		260	12	»		195
20	»		220	16	»		270	13	»		190
21	»	870	270	17	»		190	14	»	970	145
22	»		200	18	»		320	15	»		175
23	»		260	19	»	850	290	16	»		195
24	»	910	230	20	»		220	17	»		215
25	»		170	21	»		290	18	»	970	185

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1902. — Dez. 13	1112	1903. — Febr. 7	830	1903. — März 27	900
» 17	972	» 12	820	» 31	900
» 18	932	» 14	825	1903. — April 3	930
» 19	900	» 18	820	» 6	930
» 24	830	» 21	800	» 10	860
» 27	835	» 23 (1)	810	» 19	850
» 31	860	» 26	820	» 22	850
1903. — Jan. 3	865	» 28	850	» 26	890
» 7	865	1903. — März 2	850	» 28	930
» 9	865	» 4	845	1903. — Mai 2	950
» 14	865	» 7	880	» 5	940
» 17	860	» 11	850	» 8	960
» 21	839	» 14	850	» 11	980
» 24	830	» 17	860	» 14	970
» 28	820	» 21	870	» 18	970
1903. — Febr. 4	820	» 24	910		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne No 4.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs %	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H_2O des Kotes in gr.	H_2O %	Körpergewicht in gr.	N % der Trockensubst.	Bemerkungen
Jan.													
12	40 gr. Brod	0,44	0,406	+0,034	1,21	98	125	4,9	120	96	1560	8	
13	»	0,44	0,74	—0,3	1,53	68,9	230	11,5	218	94		6,4	
14	»	0,44	1,55	—1,11	2,66	57	130	10,7	119	91	1415	14,4	
15	100 gr. Fleisch	2,94	3,32	—0,38	4,39	44	175	15,8	159	91		21	
16	»	2,94	3,76	—0,82	5,41	48	145	11,3	134	92		33	
17	»	2,94	2,36	+0,58	3,19	45	190	10,0	180	94	1320	23,6	0,3 NaCl
18	»	2,94	2,65	+0,29	4,04	51	180	13,3	167	92		20	»
19	»	2,94	2,90	+0,04	5,71	65	190	13,0	177	93	1260	22,3	»
Febr.													
12	»	2,94	2,66	+0,28	4,42	55	235	11,3	224	95	1100	23,5	»
13	»	2,94	2,23	+0.71	4,27	63	370	12,5	357	96		17,8	»
14	»	2,94	2,72	+0,22	4,64	57	305	12,8	292	95	1115	21	»
März													
14	»	3,67	3,0	+0,67	5,03	56	360	13,8	346	96	1150	21,7	»
15	»	3,67	1,86	+1,81	3,52	63	340	9,0	331	97		20,6	»
16	»	3,67	2,30	+1,37	4,52	65	330	13,2	317	96	1140	17,4	»

Henne No 4.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Jan.				Febr.				März			
10	40 gr. Brod	1560	—	8	100 gr. Fl.		170	9	125 gr. Fl.		300
11	»		100	9	»		360	10	»		410
12	100 gr. Fl.		125	10	»		280	11	»	1125	300
13	»		230	11	»		290	12	»		230
14	»	1415	130	12	»	1100	235	13	»		250
15	»		175	13	»		370	14	»	1150	360
16	»		145	14	»	1115	305	15	»		340
17	»	1320	190	15	»		220	16	»		330
18	»		180	16	»		190	17	»	1140	250
19	»		190	17	»		280	18	»		260
20	»		200	18	»	1070	350	19	»		260
21	»	1260	150	19	»		370	20	»		290
22	»		175	20	»		310	21	»	1170	350
23	»		180	21	»	1070	200	22	»		300
24	»	1190	125	22	»		300	23	»		320
25	»		150	23	125 gr. Fl.	1080	310	24	»		250
26	»		210	24	»		300	25	»	1200	300
27	»	1190	190	25	»		250	26	»		430
28	»		180	26	»	1020	210	27	»		330
29	»		190	27	»		430	28	»	1150	300
30	»		190	28	»	1110	230	29	»		330
31	»		190	März				30	»		340
Febr.				1	»		340	31	»	1160	340
1	»		285	2	»	1090	280	April			
2	»		125	3	»		250	1	»		330
2	»		165	4	»	1090	240	2	»		340
4	»	1140	180	5	»		420	3	»	1150	330
5	»		230	6	»		330	4	»		340
6	»		280	7	»	1110	230	5	»		360
7	»	1110	260	8	»		330	6	»		330

Reihe N° 4.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
April				April				Mai			
7	125 gr. Fl.	1140	320	22	125 gr. Fl.	1150	330	6	125 gr. Fl.		220
8	»		300	23	»		380	7	»		320
9	»		330	24	»		290	8	»	1210	270
10	»		350	25	»		260	9	»		230
11	»	1140	330	26	»	1165	340	10	»		250
12	»		330	27	»		270	11	»	1225	300
13	»		400	28	»		300	12	»		300
14	»		350	29	»		300	13	»		250
15	»		340	30	»	1200	250	14	»	1220	150
16	»	1130	350	Mai				15	»		180
17	»		300	1	»		270	16	»		220
18	»		350	2	»		240	17	»		190
19	»		330	3	»	1210	250	18	»	1240	170
20	»		310	4	»		170				
21	»		350	5	»	1190	320				

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1903. — Jan. 10	1560	1903. — Febr. 26	1020	1903. — April 7	1140
» 14	1415	» 28	1110	» 11	1140
» 17	1320	1903. — März 2	1090	« 16	1130
» 21	1260	» 4	1090	» 22	1150
» 24	1190	» 7	1110	» 26	1165
» 27	1190	» 11	1125	» 30	1200
1903. — Febr. 4	1140	» 14	1150	1903. — Mai 3	1210
» 7	1110	» 17	1140	» 5	1190
» 12	1100	» 21	1170	» 8	1210
» 14	1115	» 25	1200	» 11	1225
» 18	1070	» 28	1150	» 14	1220
» 21	1070	» 31	1160	» 18	1240
» 23 (1)	1080	1903. — April 3	1150		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Aus dem Königl. Institut für experiment. Therapie in Frankfurt a/M.
Direktor : Geh. Medicinalrath Professor Dr P. Ehrlich.

Zur Kentniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote

von

REID HUNT.

Pharmacologist, Hygienic Laboratory, Public Health and Marine Hospital Service, Washington, U. S. A.

Die Nitrile, sowohl diejenigen der Fett- als die der aromatischen Reihe sind schon der Gegenstand mehrerer pharmakakologischer und toxikologischer Untersuchungen gewesen (Lang (1), Heymans und Masoin (2), Verbrugge (3), Meurice (4), Fiquet (5)).

Unter den interessantesten Ergebnissen dieser Studien sind diejenigen von Heymans und seinen Schülern über die antidotalische Wirkung des thioschwefelsauren Natriums gegenüber verschiedenen Nitrilen besonders zu erwähnen.

In nachfolgender Mitteilung werden Versuche mit einer Anzahl neuer Cyanverbindungen (6) sowohl, wie auch solche mit Nitrilen, die schon bekannt sind, beschrieben; ferner wurden Versuche über die antagonistische Wirkung verschiedener Schwefelverbindungen gemacht.

Die Versuche wurden an weissen Mäusen vorgenommen und die

(1) Arch. exp. Path. und Pharmakol. 34, p. 247, 1894.

(2) Arch. int. de Pharmacodynamie, 3, pp. 77, 359; 7, p. 297; 8, p. 1.

(3) Ibid. 5, p. 161.

(4) Ibid. 7, p. 11.

(5) Ibid. 7, p. 307.

(6) Die Aminonitrile und das Piperidoessigsäurenitril wurde von Herrn Privatdozent Dr A. Klages (Siehe Journ. f. prakt. Chemie, 2, 65, p. 188, 1902) dargestellt und uns freundlichst zur Verfügung gestellt.

Nitrile subcutan injiziert. Diejenigen Nitrile, die in Wasser löslich sind, wurden in wässeriger Lösung injiziert, andere in Lösungen mit verdünntem Alkohol.

Zum Zwecke des Vergleiches wurde die Giftigkeit der Blausäure für Mäuse zuerst bestimmt.

TABELLE I.

Blausäure.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
20. VII	10,77	0,0479	0,0045	—
20. VIII	13,85	0,061	0,0047	—
21. VII	9,8	0,047	0,0048	+ ca. 18 Stunden.
21. VIII	18,02	0,0883	0,0049	+ 1 Stunde.
19. VII	12,58	0,0629	0,005	+ 10 Minuten.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass die tötliche Dosis der Blausäure für Mäuse 0,005 mgr. per 1 Gramm Tier beträgt.

Acetonitril.

TABELLE II.

Acetonitril CH_3CN (in wässriger Lösung

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
12. IX	10,45	5,03	0,5	—
13. IX	10,65	6,39	0,6	—
16. IX	18,80	12,59	0,67	+ 7—20 Stunden
18. IX	16,56	11,26	0,68	—
12. IX	10,82	8,11	0,75	+ ca. 30 Stunden
11. IX	20,7	25,88	1,25	+ ca. 30 Stunden
8. IX	12,68	50,72	4	+ 24 Stunden
5. IX	14,61	99,30	6,8	+ 4 »
19. IX	12,32	8,75	0,71	+ 1—3 »

Die tötliche Dosis des Acetonitrils ist also ungefähr 0,7 mgr. pro 1 Gramm Tier. Der Tod tritt gewöhnlich spät ein, selbst nach dem Einspritzen einer grossen Dosis.

Diese Resultate stimmen mit denjenigen früherer Untersucher überein, die gleichfalls gefunden haben, dass das Acetonitril verhältnismässig wenig giftig ist.

Wenn ein Wasserstoffatom des Acetonitrils durch eine Hydroxylgruppe

ersetzt wird, so wird die Giftigkeit stark vermehrt, wie aus den folgenden Versuchen mit Formaldehydcyanhydrin zu ersehen ist.

TABELLE III.

Formaldehydcyanhydrin $CH_2(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr. pro Tier	Formaldehydcyanhydrin in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
12. VII	11,90	0,170	0,0143	—
28. VIII	13,39	0,195	0,0146	—
13. VII	14,05	0,216	0,0154	+ 1 Stunde
8. VII	13,90	0,230	0,0165	+ 3 Stunden
29. VIII	14,65	0,249	0.017	+ 2 »
7. VIII	10,30	0,257	0,0249	+ 1 Stunde 30 Minuten
7. VII	12,69	1,269	1,00	+ 20 Minuten

Daher ist die tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins ungefähr 0,015 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Chloralcyanhydrin, welches auch eine Hydroxylgruppe enthält, ist gleichfalls sehr giftig, wie aus den Versuchen von MEURICE mit Tauben bekannt ist.

TABELLE IV.

Chloralcyanhydrin $CCl_3CH(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr. pro Tier	Chloralcyanhydrin in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
29. VIII	17,3	0,376	0,0217	—
29. VIII	16,28	0,360	0,0221	—
27. VIII	16,85	0,383	0,0228	+ 4—5 Stunden
29. VIII	20,3	0,47	0,0231	+ 4 Minuten
17. VIII	18,15	0,42	0,0231	+ 10 »
17. VIII	16,45	0,43	0,0261	+ 20 »
17. VIII	19,53	0,57	0,029	+ 7 »

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins für Mäuse 0,023 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Benzonitril.

Dass das Benzonitril verhältnissmässig wenig giftig ist, geht aus den Versuchen früherer Autoren hervor; seine Giftigkeit für Mäuse wurde durch die folgenden Versuche bestimmt :

TABELLE V.

Benzonitril C_6H_5CN (in ca. 20 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
5. XI	15,04	2,11	0,14	—
6. XI	19,66	3,34	0,17	—
9. XI	14,26	2,57	0,18	+ ca. 5 Stunden
4. XI	19,35	3,87	0,20	+ 1—19 »
4. XI	18,35	4,22	0,23	+ 1—10 »

Tötliche Dosis 0,18 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Wenn eine CH_2 Gruppe zwischen dem Benzolkern und die CN Gruppe des Benzonitrils eingeschaltet wird, so wird die Giftigkeit erhöht, wie aus den folgenden Versuchen mit Benzylcyanid hervorgeht.

TABELLE VI.

Benzylcyanid $C_6H_5CH_2CN$ (in ca. 25 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Benzylcyanid in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
21. VIII	14,6	0,438	0,03	—
22. VIII	9,15	0,284	0,031	—
23. VIII	9,63	0,308	0,032	+ zwischen 2 und 20 Stunden
22. VIII	12,31	0,421	0,035	+ 1 Stuude 10 Minuten
21. VIII	17,14	0,686	0,04	+ 20 Minuten
21. VIII	19,53	0,888	0,0455	+ 45 »
17. VIII	16,24	0,86	0,0528	+ 5 St. 30 Min.

Die tötliche Dosis des Benzylcyanids ist also 0,032 mgr. pro 1 Gramm Tier. Ein ähnlicher, aber kleinerer Unterschied zwischen der Toxicität des Benzonitrils und des Benzylcyanids wurde von VERBRUGGE in Versuchen an Kaninchen(1) und von MEURICE in seinen Versuchen an Tauben gefunden.

Die Toxicität des Mandelsäurenitrils (in welchen eine OH Gruppe zwischen den Benzolkern und die CN Gruppe eingeschaltet ist) ist noch grösser, wie schon aus den Versuchen von VERBRUGGE und MEURICE bekannt ist.

(1) VERBRUGGE fand fast keinen Unterschied in der Giftigkeit dieser Substanzen für Frösche.

Die Giftigkeit des Mandelsäurenitrils für Mäuse ist durch die folgenden Versuche ermittelt:

TABELLE VII.

Mandelsäurenitril $C_6H_5CH(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr. pro Tier	Mandelsäurenitril in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
21. VIII	26,2	0,576	0,022	—
20. VII	15,81	0,356	0,0225	—
17. VIII	12,90	0,301	0,0233	+ 6 Stunden
22. VIII	11,23	0,269	0,024	+ 8 Minuten
20. VII	11,95	0,307	0,026	+ zwischen 3 und 6 Stunden
22. VII	10,77	0,294	0,027	+ 2 Stunden 30 Minuten

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils 0,023 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminoacetonitril.

TABELLE VIII.

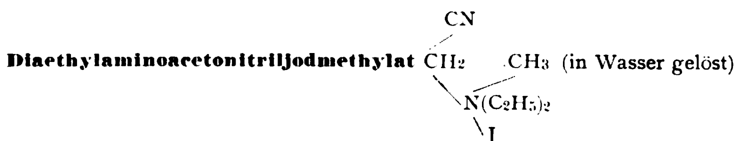
Salzsaures Diaethylaminoacetonitril $CH_2 \begin{cases} CN \\ N(C_2H_5)_2\ HCl \end{cases}$ (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diethylaminoacetonitr. in mgr. pro Tier	Diethylaminoacetonitr. in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
18 VIII	26,2	0,77	0,0294	—
19. VIII	20,3	0,615	0,030	—
18. VIII	24,45	0,76	0,031	+ 1 Stunde 15 Minuten
18. VIII	17,7	0,59	0,034	+ zwischen 3 und 4 Stunden
17. VIII	14,8	0,59	0,039	+ 1 Stunde
17. VIII	21,45	0,86	0,040	+ zwischen 40 Min. und 1 St. 30 Min.
17. VIII	12,5	0,59	0,047	+ 20 Minuten
17. VIII	10,58	0.58	0,055	+ 1 Stunde
17. VIII	24,8	1,50	0,060	+ 15 Minuten

Tötliche Dosis des salzsauren Diaethylaminoacetonitrils 0,031 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Giftigkeit des Diaethylaminoacetonitrils ist durch die Addition einer Jodmethylgruppe, (wobei die Verbindung in eine quarternäre Ammoniumbase umgewandelt ist) stark herabgesetzt, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

TABELLE IX.

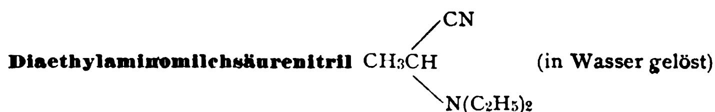


	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminoacetonitril-jodmethylat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
4. VII	9,45	2,22	0,234	—
16. VII	13,72	3,43	0,25	—
28. VII	10,35	4,84	0,25	—
4. VII	11,20	2,80	0,25	+ 25 Minuten
3. VII	11,40	2,85	0,25	+ 10 »
28. VII	17,25	4,9	0,283	+ 40 »
16. VII	11,90	3,66	0,307	+ 20 »
3. VII	9,35	3,74	0,40	+ 7 »
27. VI	8,90	8,90	1	+ 5 »
27. NI	10,00	50,00	5	+ 2—3 Minuten

Die tötliche Dosis des Diaethylaminoacetonitriljodmethylats ist also ungefähr 0,25 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminomilchsäurenitril.

TABELLE X.

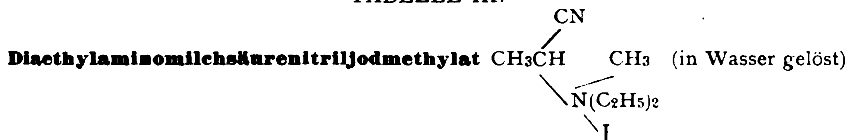


	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäure-nitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
17. VIII	20,3	0,410	0,020	—
2. VII	8,73	0,18	0,0205	—
1. VII	11,20	0,25	0,022	—
12. VIII	26,10	0,58	0,022	+ zwischen 45 Min. und 1 St. 30 Min.
2. VII	10,85	0,25	0,023	+ 2 Stunden
30. VI	10,20	0,25	0,0245	+ 2 »
30. VI	9,90	0,26	0,0262	+ zwischen 3 und 4 Stunden
28. VI	10,33	0,30	0,0290	+ 1 Stunde 15 Minuten
29. VI	11,35	0,37	0,033	+ 5 Stunden 45 Min.
26. VI	11,65	0,45	0,036	+
26. VI	13,20	0,54	0,041	+ 1 Stunde 20 Minuten
25. VI	10,00	1,00	0,1	+ nach einigen Minuten

Tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils 0,022 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Addition einer Jodmethylgruppe zum Diaethylaminomilchsäurenitril setzt die Giftigkeit stark herab, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

TABELLE XI.

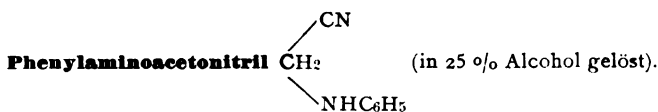


	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
17. VIII	22,75	8,10	0,355	—
21. VIII	20	7,2	0,360	—
21. VIII	19,16	7,19	0,375	—
16. VIII	11,35	4,54	0,40	+ 10 Minuten
21. VIII	24,09	9,64	0,40	+ 10 »
15. VIII	20,90	10,45	0,50	+ 30 »
15. VIII	16,7	11,1	0,66	+ 15 »
4. VII	8,45	6,76	0,80	+ 12 »
15. VIII	15,96	12,70	0,79	+ 6 »
2. VII	9	9,00	1,00	+ ca. 15 Min.

Die tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylats ist daher ca. 0.4 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Phenylaminoacetonitril.

TABELLE XII.

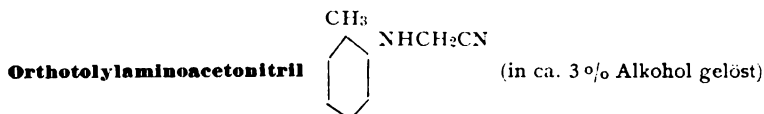


	Gewicht der Maus in gr.	Phenylaminoacetonitril in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
28. VI	9,30	0,46	0,05	—
27. VII	14,88	0,744	0,05	—
30. VI	9,45	0,50	0,0527	— Erholung langsam
25. VII	14,05	0,78	0,055	+ 2 Stunden 15 Minuten
25. VII	21,00	1,27	0,06	+ 2 Stunden
30. VI	14,25	1,00	0,067	+ 5 »
13. VII	9,7	0,808	0,083	+ 3 »
26. VI	14,95	2,99	0,20	+ 2 »
25. VI	9,0	3,0	0,33	+ 2 Stunden 20 Minuien
25. VI	10,75	10,75	1.00	+ 2 Stunden

Tötliche Dosis ungefähr 0.055 mgr. pro 1 Gramm Tier.

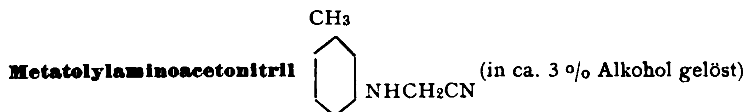
Die Einführung einer Methylgruppe in den Benzolkern des Phenylaminoacetonitrils setzt die Giftigkeit herab, wie aus den folgenden Versuchen mit ortho- und metatolylaminoacetonitril zu ersehen ist.

TABELLE XIII.



	Gewicht der Maus in gr.	Orthotolylaminoacetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
15. VII	13,00	1,00	0,077	—
13. VII	11,90	0,991	0,083	—
14. VII	8,7	0,79	0,091	+ zwischen 1 und 13 Stunden
14. VII	9,25	0,925	0,1	+ 8 Stunden

TABELLE XIV.

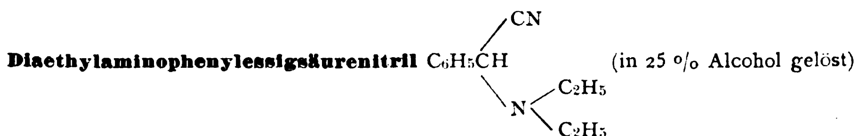


	Gewicht der Maus in gr.	Metatolylaminoacetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
14. VII	6,92	0,629	0,091	— Erholung langsam
18. VII	12,56	1,260	0 100	—
16. VII	9,69	0,969	0,100	+
19. VII	12,96	1,44	0,110	+ zwischen 30 und 40 Stunden
20. VII	13,19	1,55	0,118	+ 7 und 19 Stunden

Die tötliche Dosis des Orthotolylaminoacetonitrils ist daher ca. 0,091 mgr. pro 1 Gramm Tier, die der Metaverbindung 0,1 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminophenylessigsäurenitril.

TABELLE XV.

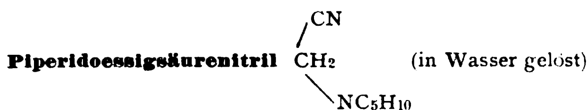


	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenylessigsäurenitril in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
3. VII	11,2	0,26	0,0232	—
2. VII	9,35	0'223	0,0238	—
4. VII	12,35	0,31	0,0251	+ zwischen 8 und 17 Stunden
3. VII	9,50	0,25	0,0263	+ 1 Stunde 15 Minuten
2. VII	9,89	0,29	0,0293	+ 5 Stunden
1. VII	10,34	0.345	0,033	+ zwischen 6 und 14 Stunden
1. VII	7,75	0,31	0,04	+ 2 Stunden
30, VI	9,45	0,47	0,049	+ 25 Minuten
28. VI	9,75	0,81	0,082	+ 5 »
28. VI	9,95	1,24	0,124	+ 5 zu 6 Minuten
28. VI	8,29	1,66	0,200	+ 5 Minuten

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitrils 0,025 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Piperidoessigsäurenitril.

TABELLE XVI.



	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoessigsäurenitril in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
30. VI	9,35	0,49	0,052	—
18. VIII	19,85	1,10	0,055	—
28. VI	8,3	0,48	0,058	+ 6 Stunden
25. VIII	18,85	1,131	0,06	+ zwischen 7 und 20 Stunden
26. VI	11,85	0,79	0,067	+ 55 Minuten
24. VIII	26,20	1,80	0,069	+ 15 »
26. VI	11,75	1,00	0,085	+ 1 Stunde 15 Minuten
4. IX	16,6	1,162	0,07	+ 1 » 45 »

Die tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils ist daher ungefähr 0,058 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Nitroprussidnatrium.

TABELLE XVII.

Nitroprussidnatrium $Fe(CN)_5(NO)Na_2 + 2H_2O$

	Gewicht der Maus in gr.	Nitroprussidnatrium in mgr. pro Tier	Nitroprussidnatrium in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
19. VIII	14,35	0,129	0,009	—
18. VIII	14,15	0,134	0.0094	—
19. VII	12,65	0,142	0,011	—
18. VIII	14,00	0,150	0.011	+ 1 Stunde 30 Minuten
18. VIII	11,90	0,140	0,012	+ 30 Minuten
22. VII	11,65	0,140	0,012	+ zwischen 3 und 4 Stunden
20. VII	13,34	0,170	0,0127	+ » 7 » 19 »
18. VII	6,92	0,156	0,023	+ 40 Minuten
18. VII	6,90	1,240	0,180	+ 5 »

Tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums 0,012 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Ergebnisse der obigen Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, aus welcher zunächst die absolut tötlichen Dosen der verschiedenen Nitrile zu ersehen sind. In der zweiten Reihe worden diese Zahlen mit derjenigen der Blausäure = 1 verglichen. Die dritte Colonne giebt ein Bild der Giftigkeit der verschiedenen Substanzen in aequimolekularen Mengen, wobei das Molekulargewicht der Blausäure wieder = 1 gesetzt wird.

TABELLE XVIII.

		Moleculargewicht	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis verglichen mit HCN = 1	Giftigkeit des Moleculs verglichen mit HCN = 1
Blausäure	HCN	27	0,005	1	1
Acetonitril	CH_3CN	41	0,7	140	92,2
Formaldehydcyanhydrin. . .	$CH_2(OH)CN$	57	0,015	3	1,42
Chloralcyanhydrin	$CCl_3CH(OH)CN$	188,5	0,023	4,6	0,66
Benzonitril	C_6H_5CN	103	0,18	36	9,5
Benzylcyanid	$C_6H_5CH_2CN$	117	0,032	6,4	1,47
Mandelsäurenitril	$C_6H_5CH(OH)CN$	133	0,023	4,6	0,93
Diaethylaminoacetonitril hydrochlorid	$CH_2<^{CN}_{N(C_2H_5)_2HCl}$	148,5	0,031	6	1,09

		Moleculargewicht	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis verglichen mit HCN = 1	Giftigkeit des Moleculs verglichen mit HCN = 1
Diaethylaminoacetonitriljodmethylat	$CH_2(CN)$—$N(CH_3)(C_2H_5)_2J$	254	0,25	50	5,31
Diaethylaminomilchsäurenitril	$CH_3CH(CN)$—$N(C_2H_5)_2$	126	0,022	4,4	0,94
Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat	$CH_3CH(CN)$—$N(CH_3)(C_2H_5)_2J$	266	0,4	80	8,1
Phenylaminoacetonitril	$CH_2(CN)$—NHC_6H_5	132	0,055	11	2,25
Tolylaminoacetonitril (o)	$C_6H_4(CH_3)NHCH_2CN$(o)	146	0,091	18,2	3,36
Tolylaminoacetonitril (m)		146	0,1	20,0	3,7
Diaethylaminophenylacetonitril	$C_6H_5CH(CN)$—$N(C_2H_5)_2$	188	0,025	5	0,73
Piperidoacetonitril	$CH_2(CN)$—NC_5H_{10}	124	0,058	11,6	2,52
Nitroprussidnatrium	$Fe(CN)_5(NO)Na_2 + 2HO_2$	298	0,012	2,4	0,217

Nach den Ergebnissen der Arbeit von Heymans und Masoin über die toxikologische Wirkung gewisser Dinitrile kann es kaum Zweifel geben, dass diejenigen Nitrile, gegen welche thioschwefelsaures Natrium eine antagonistische Wirkung übt (und dies ist der Fall mit den meisten Verbindungen der obigen Liste) giftig sind, weil aus ihnen Blausäure im Organismus abgespalten wird. Wenn dies der Fall ist, so entsteht sofort die Frage : wie kann die verschiedene Toxicität dieser Verbindungen (jede derselben — mit Ausnahme des Nitroprussidnatriums — kann *ein* Molekül Blausäure abspalten) erklärt werden; warum, z. B. ist das Molekül der Blausäure 92 Mal so giftig wie das des Acetonitrils und ungiftiger als das des Chloralcyanhydrins?

Die Antwort auf diese Fragen ist nicht einfach, weil es höchst wahrscheinlich ist, dass eine Anzahl von Faktoren sich in Mitwirkung befinden, so z. B. die Geschwindigkeitsgrade der Resorption und der Ausscheidung der verschiedenen Verbindungen und deren ungleiche Verteilung im Körper; der wichtigste dieser Faktoren ist aber zweifellos die relative Stabilität des Moleküls in den verschiedenen Fällen.

Die Moleküle einiger Nitrile sind so labil, dass sie fortwährend Blausäure abspalten, so dass sie einen merkbaren Blausäuregeruch haben; in andern Fällen sind die Moleküle sehr stabil und die Blausäure wird mit Schwierigkeit abgespalten. Wodurch die Spaltung der Nitrile im Körper verursacht wird, ist nicht näher bekannt, aber die Ergebnisse einiger Versuche am Harn von mit Nitrilen vergifteten Tieren und die Analogie mit andern Verbindungen machen es wahrscheinlich, dass in einigen Fällen Oxydationsprozesse eine wichtige Rolle dabei spielen; es scheint also lohnend, die obigen Verbindungen von diesem Gesichtspunkte aus zu betrachten.

ACETONITRIL.

Es wurde von LANG gefunden, dass der Harn von Hunden, denen Acetonitril dargereicht worden war, Ameisensäure (und auch Thiocyansäure) enthielt. Aus der Arbeit von POHL(1) über die Oxydation von Aethyl- und Methylalkohol im Tierkörper geht hervor, dass die Methylgruppe (wie beispielweise in Methylalkohol, Methylacetat, Methylamin) im allgemeinen langsam und unvollständig im Tierkörper oxydiert wird. Durch diese Betrachtungen wird die geringe Giftigkeit des Acetonitrils in befriedigender Weise erklärt(2) und auch die Thatsache, dass der Tod so spät nach selbst grossen Dosen erfolgt.

Das folgende Nitril der Fettsäurereihe — das Proprionitril — enthält eine im Tierkörper leicht oxydierbare Aethylgruppe und wirkt viel giftiger wie das Acetonitril.

FORMALDEHYDCYANHYDRIN.

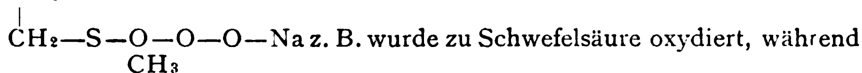
Die im Vergleiche mit der des Acetonitrils grosse Giftigkeit des Formaldehydcyanhydrins lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass die

---

(1) POHL : Arch. exper. Path. und Pharmakol. 31, p. 281.

(2) Dass in der Tat Oxydationsprozesse eine Rolle in der Giftwirkung des Acetonitrils spielen, wird auch sehr wahrscheinlich gemacht durch die später zu beschreibenden Versuche, in welchen gezeigt werden wird, dass Aethylalkohol und Traubenzucker (also Substanzen, die im Körper leicht oxydiert sind) eine antagonistische Wirkung gegen dieses Nitril besitzen.

Einführung einer Hydroxylgruppe in das Molekül verschiedener Verbindungen, deren Oxydierbarkeit im Körper erhöht. So wurde z. B. von SALKOWSKI (1) festgestellt, dass die Einführung einer Hydroxylgruppe in den Hydrocarbonrest gewisser Aetherschwefelsäuren diese Körper im Organismus leicht oxydierbar macht; das Natriumsalz der Isaethionsäure



CH_2OH
|
CH_2—S—O—O—O—Na z. B. wurde zu Schwefelsäure oxydiert, während

CH_3
|
die Säure CH_2—S—O—O—O—Na nicht oxydiert wurde. Die Oxydierbarkeit des Tyrosins im Körper hängt wahrscheinlich von dem Vorhandensein einer Hydroxylgruppe in dieser Verbindung ab.

Durch diese Betrachtungen erscheint es sehr wahrscheinlich, dass die hohe Toxicität des Formaldehydcyanhydrins dadurch zu erklären ist, dass die Hydroxylgruppe den Formaldehydrest leicht oxydierbar macht, wodurch das Freiwerden der Blausäure erfolgt (2). Was die Dauer der Vergiftung betrifft, so steht Formaldehydcyanhydrin zwischen Blausäure und Acetonitril. Nach Dosen, mehrere Mal grösser als die einfache tötliche Dosis erfolgt der Tod erst nach zwanzig bis dreissig Minuten, während nach einer minimalen tötlichen Dosis der Tod erst in zwei bis drei Stunden eintritt.

BENZONITRIL.

Das Schicksal des Benzonitrils im Körper scheint nicht genau bekannt zu sein. GIOCOSA (3) fand weder Benzoe- noch Hippursäure im Harn von Hunden nach Darreichung von Benzonitril, während der Aetherschwefelsäuregehalt stark vermehrt war; Tatsachen, welche zeigen, dass es keine einfache Oxydation des Benzolkerns (die auch garnicht zu erwarten war) giebt, wie es mit den Fettsäureresten der Fall ist. Versuche, welche darauf deuten, dass die Toxicität des Benzonitrils nicht von der Abspaltung von Blausäure abhängt, werden später beschrieben werden.

---

(1) Virchow's Archiv, 66, p. 321; Berl. chem. Ges., IX, p. 148.

(2) Zwar ist nicht ausgeschlossen, dass die Spaltung des Nitrils zuerst auf noch unbekannte Weise geschieht und dass der Formaldehydrest dann erst nachher der Oxydation anheim fällt. Dass das Formaldehydcyanhydrin ausserhalb des Körpers leicht spaltbar ist, geht aus der Tatsache hervor dass diese Substanz gewöhnlich deutlich nach Blausäure riecht.

(3) Malys Jahresbericht, 14, p. 82, 1884.

BENZYLCYANID.

Benzylcyanid ist eine sehr giftige Substanz, die, wie aus den obenstehenden Versuchen ersichtlich, 5—6 Mal so giftig ist als das Benzonitril. Die Tatsache, die wir später erörtern werden, dass thioschwefelsaures Natrium eine antagonistische Wirkung gegen Benzylcyanid besitzt, deutet darauf hin, dass Blausäure von diesem Nitril im Körper abgespalten wird. Es scheint eine partielle Oxydation des Benzylrestes zu geben, weil Phenylacetylamidoessigsäure — $(C_6H_5CH_2CO)NHCH_2CO_2H$ — nach der Verabreichung von Benzylcyanid bei Tieren im Harn derselben gefunden wird; ob aber das Freiwerden der Blausäure als Folge dieser Oxydation zu betrachten ist, oder ob das Nitril zuerst gespalten wird und der Benzylrest erst dann oxydiert, ist unmöglich zu entscheiden.

MANDELSÄURENITRIL.

Aehnlich wie dem Benzylcyanid ergeht es wahrscheinlich dem Mandelsäurenitril im Tierkörper; vielleicht macht die Hydroxylgruppe aber die Verbindung leichter spaltbar (oxydierbar?) und so giftiger als das Benzylcyanid.

PIPERIDOESSIGSÄURENITRIL.

Es wird behauptet, dass Piperidin im Körper leicht oxydiert wird, doch ist es HILDEBRANT (1) gelungen, etwas Piperidin im Harn von vergifteten Tieren wieder zu finden. Jedenfalls scheint die Cyangruppe von Piperidoessigsäurenitril ziemlich leicht abspaltbar zu sein. Der Tod erfolgt erst nach zwei bis sechs Stunden und diese Zeit ist lang genug, um Oxydationsprozesse ablaufen zu lassen.

NITROPRUSSIDNATRIUM.

Sehr wenig ist von den Veränderungen des Nitroprussidnatriums im Organismus bekannt; dass aber Blausäure von demselben rasch abgespalten wird, geht aus den Versuchen von HERMANN (2) und CROMME (3) hervor. Wenn man die grosse Giftigkeit dieser Verbindung, dessen Molekül (4), fast

(1) Archiv, exp. Path. u. Pharmakol., 44.

(2) HERMANN : Pfluger's Archiv, 39. p. 419.

(3) CROMME : Dissertation, Kiel, 1891.

(4) Allerdings muss man in Betracht ziehen, dass das Nitroprussidnatrium 5 CN-Gruppen enthält.

Nach den Untersuchungen von CROMME scheinen Tauben nur 2 Moleküle Blausäure von Nitroprussidnatrium abzuspalten; da aber, Nitroprussidnatrium im Vérgleiche mit Blausäure für Mäuse viel giftiger ist als für Tauben, so scheint es möglich, dass mehr Blausäure von dieser Substanz von Mäusen abgespalten wird.

fünf Mal so giftig ist als das Blausäuremolekül, mit der äusserst geringen Giftigkeit des Ferro- und Ferricyankaliums vergleicht, so scheint es, als ob die NO-Gruppe das Molekül in seiner Stabilität beeinträchtigt, vielleicht in etwa derselben Weise, in der die Stabilität des Knallquecksilbermoleküls unter dieser Gruppe leidet.

Die Aminonitrile.

Versuche werden später beschrieben werden, die darauf deuten, dass diejenigen Nitrile, die ein Aminostickstoffatom in Verbindung mit Aethylgruppen (Diaethylaminoacetonitril, Diaethylaminomilchsäurenitril) enthalten, Blausäure im Organismus abgeben — möglicherweise durch Oxydationsprozesse — während andere Nitrile, die das Stickstoffatom in Verbindung mit einer Phenylgruppe enthalten (Phenylaminoacetonitril, Tolylaminoacetonitril) Blausäure im Organismus nicht abspalten; in der Tat ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Moleküle dieser Verbindungen als solche giftig sind, oder vielleicht sind diese Substanzen toxikologisch eher als substituierte Aniline, wie als Nitrile aufzufassen.

Die Einführung einer Methylgruppe in das Phenylaminoacetonitril, wodurch ein Tolylaminoacetonitril gebildet wird, hat einen Einfluss auf die Toxicität ähnlich demjenigen bei Einführung einer Methylgruppe in das Phenol, d. h. die Giftigkeit wird vermindert. (Tötliche Dosis des Phenylaminoacetonitrils 0,055 mgr. pro 1 Gramm Tier, die des Orthotolylaminoacetonitrils 0,091 mgr.). Die Stellung der Methylgruppe im Benzolring hat keinen grossen Einfluss auf die Toxicität; Orthotolylaminoacetonitril ist nur ein wenig giftiger als die meta-Verbindung(1).

Die Addition von Jodmethyl zu Diaethylaminoacetonitril- und Diaethylaminomilchsäurenitrilmolekülen vermindert deren Giftigkeit; Ehrlich zeigte vor mehreren Jahren, dass die Addition von Jodmethyl zu Cocain einen ähnlichen Einfluss auf die Toxicität ausübt.

Chloralcyanhydrin.

Die obigen Betrachtungen zeigen, dass in vielen Fällen der Grad der Toxicität eines Nitrils in Zusammenhang mit dem Charakter (ob leicht oxydierbar z. B.) des Restes, mit dem die CN-Gruppe in Verbindung ist,

(1) Bei vielen aromatischen Verbindungen hat bekanntlich die Stellung der substituirenden Gruppe einen starken Einfluss auf die Giftigkeit; so wirkt z. B. das Brenzcatechin (die Orthoverbindung) zweimal so giftig als das Resorcin (Metaverbinding). Aehnliche Verhältnisse sind von Fiquet (l. c., p. 327) für die Oxycyanzimmtsäuren festgestellt.

gebracht werden kann. Dieses Prinzip allein aber genügt nicht, die Toxicität in allen Fällen zu erklären; dadurch kann man z. B. nicht erklären, warum das Chloralcyanhydrinmolekül giftiger wirkt wie die Blausäure selbst. Man konnte vermuten, dass die Chloralgruppe, mit der die Cyangruppe in Verbindung steht, selbst giftig wirkt und dass diese Wirkung sich zu der Wirkung der abgespaltenen Blausäure summiert. Wenn man aber bedenkt, wie schwach giftig das Chloralhydrat im Vergleich mit dem Chloralcyanhydrin(1) ist, so sieht man, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass der Chloralrest irgend einen bedeutenden Einfluss auf die Giftigkeit des Chloralcyanhydrins haben kann. Ferner haben — wie einige besonders darauf gerichtete Versuche zeigten, — kleine, gleichzeitig mit dem Nitril oder kurz vorher eingespritzte Mengen Chloralhydrats keinen Einfluss auf die Toxicität von tötlichen oder nicht tötlichen Dosen der Blausäure.

Der Charakter des Restes, mit dem die CN-Gruppe verbunden ist, kann aber in anderer Weise einen bedeutenden Einfluss auf die Giftigkeit üben; er kann nämlich die Verteilung einer Substanz im Körper, und dadurch die Organe oder Gewebe, worin die Blausäure abgespalten wird, bestimmen. Die einfachste Erklärung der grossen Giftigkeit des Chloralcyanhydrins ist wahrscheinlich also folgende : der Chloralhydratrest begünstigt das Eindringen des Chloralcyanhydrins in lebenswichtige Organe (Centralnervensystem z. B.) die sehr leicht durch Blausäure geschädigt werden. Die Blausäure würde dementsprechend in grösserer Concentration in diesen Organen vorhanden sein, als nach dem Einspritzen eines Nitrils, das gleichmässiger in wichtigen und unwichtigen Organen verteilt ist,

Durch dieses Prinzip der Bedeutung der Verteilung im Körper (seit langer Zeit von EHRLICH betont, aber bis von kurzem von seiten anderer Pharmakologen sehr wenig anerkannt) lässt sich zum Teil die Tatsache erklären, dass die durch die Nitrile verursachten Vergiftungserscheinungen in einiger Beziehungen anders sind, als die der gewöhnlichen Blausäurevergiftungen(2).

---

(1) Die tötliche Dosis des Chloralhydrats für Mäuse ist ungefähr 0,7 mgr. pro 1 Gramm Tier, woraus zu ersehen ist, dass das Chloralcyanhydrin, beinahe 30 Mal so giftig wie das Chloralhydrat ist.

(2) Auf ähnliche Weise lässt sich vielleicht die äusserst starke Wirkung des Nitroglycerins auf die Blutgefässe erklären. Die Ansicht von Hay, dass die durch Nitroglycerin verursachte Dilatation der Blutgefässe auf Bildung von Nitriten in den Geweben beruht, wird vielleicht von Pharmakologen im Allgemeinen acceptiert, obgleich von

II. — Die antagonistische Wirkung einiger Schwefelverbindungen auf die Nitrile.

Rhodanverbindungen wurden von LANG im Harne von mit Acetonitril und Blausäure vergifteten Tieren gefunden. Diese Beobachtung machte es ihm wahrscheinlich, dass sich der Körper durch Umwandlung der sehr giftigen Blausäure in die — für Warmblüter — verhältnissmässig wenig giftige Schwefelverbindung, gewissermasen gegen erstere « schützt ». Von diesen Betrachtungen ausgehend, ist es LANG(1) gelungen, die antagonistische Wirkung des Natriumthiosulfats gegen Blausäure zu beweisen. HEYMANS und seine Schüler haben in einer Reihe von höchst interressanten und für die Immunitätslehre sehr wichtigen Arbeiten gezeigt, dass ein ähnlicher, aber noch grösserer Antagonismus zwischen Natriumthiosulfat und verschiedenen Nitrilen besteht; HEYMANS und MASOIN haben ferner gezeigt, dass dieser Antagonismus nicht nur in einer schützenden (prophylaktischen) sondern auch in einer heilenden (antitoxischen) Wirkung besteht.

In Folgendem bringen wir Versuche über die antagonistische Wirkung des Natriumthiosulfats gegen gewisse neue (wie auch gegen verschiedene schon bekannte) Nitrile, und ausserdem wurde auch eine Reihe von anderen Schwefelverbindungen bezüglich ihrer Wirkung den Nitrilen gegenüber untersucht.

Gift und Gegengift wurde in allen Fällen subcutan eingespritzt, und zwar das Gift unter die Rückenhaut, das Gegengift unter die Haut des Bauches. Das Gegengift wurde in den meisten Fällen kurze Zeit vor dem Gifte eingespritzt.

NATRIUMTHHIOSULFAT $Na_2S_2O_3$.

Einige darauf gerichtete Versuche zeigten, dass 8 bis 9 Milligramm des Natriumthiosulfats pro Gramm Tier einer Maus subcutan eingespritzt werden kann, ohne dass der Tod eintritt. In den nachstehenden Versuchen wurden gewöhnlich von 3 bis 6 Milligramm dieser Substanz pro Gramm Tier injiziert. Das Salz wurde in einer 10 % oder einer 1 %igen Lösung

---

MARSHALL gefunden wurde. dass, um die gleich starke Wirkung zu erzielen, 200 Mal so viel Natriumnitrit als Nitroglycerin nötig ist. Diese Resultate lassen sich sehr leicht erklären durch die Hypothese, dass der Glycerinrest des Nitroglycerins es möglich macht, dass dieses leicht in die Blutgefässwände eindringt, wodurch das Nitrit in verhältnissmässig starker Conzentration an der Stelle, wo es seine Wirkung ausübt, gebildet wird.

(1) Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., 36.

eingespritzt und in den meisten Fällen in grossem Ueberschuss d. h. in einer viel grösseren Quantität, als zur Umwandlung des im Nitril enthaltenen Cyans zu Rhodan notwendig ist.

Blausäure und Natriumthiosulfat.

TABELLE XIX.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
21. VIII. 10 h. 32' 10 h. 43'	12,65	0,1054	0,0083	60	4,7	—
25. VII. 1 h. 29' 1 h. 35'	18,75	0,17	0,009	80	4,2	—
20. VIII. 12 h. 50' 1 h.	17,23	0,157	0,0091	70	4	+ 10 Minuten
20. VIII. 11 h. 43' 11 h. 53'	18,3	0,215	0,012	70	3,8	+ nach einigen Minuten
26. VII. 1 h. 17' 1 h. 28'	19,9	0,239	0,012	80	4	+ 5 Minuten

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Natriumthiosulfat, kurze Zeit vorher injiziert, gegen die 1,8 fache tötliche Dosis der Blausäure schützt.

Acetonitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XX.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
13. IX. 11 h. 2' 11 h. 12'	20,54	26,67	1,25	61,6	3	—
12. IX. 12 h. 29' 12 h. 39'	21,78	32,67	1,5	65,3	3	+ während der Nacht
6. IX. 11 h. 46' 12 h. 6'	27,1	54,2	2	108,4	4	+ während der Nacht
21. IX. 3 h. 49' 3 h. 59'	16,28	22,79	1,4	48,8	3	—

Natriumthiosulfat schützt das Tier also gegen die doppelte tötliche Dosis des Acetonitrils.

Formaldehydcyanhydrin und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXI.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrin : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
5. IX. 12 h. 12' 12 h. 22'	15,05	3,91	0,26	60,2	4	—
7. IX. 11 h. 47' 11 h. 57'	18,7	5,423	0,29	74,8	4	—
7. IX. 7 h. 8' 7 h. 10'	21,25	6,8	0,32	85,0	4	+ während der Nacht
25. VII. 1 h. 10' 1 h. 20'	19,58	6,53	0,33	80	ca. 4	+ 5 Stunden

Natriumthiosulfat in Dosen von 4 bis 5 Milligramm pro Gramm Tier schützt also das Tier gegen die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins. In den folgenden Versuchen wurden kleinere Dosen des Natriumthiosulfats injiziert. Die Resultate zeigten, dass ein grosser Ueberschuss des Thiosulfats einen günstigen Einfluss auf die Wirkung dieses Salzes gegen das Nitril ausübt.

TABELLE XXII.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
26. VII. 1 h. 16' 1 h. 21'	18,5	0,925	0,05	4,1	0,221	—
25. VII. 4 h. 4 h. 10'	21,6	1,08	0,05	2,4	0,11	+ 2 Stunden
18. VIII. 5 h. 52' 6 h. 2'	16,6	1,1	0,066	4,7	0,283	+ in ca. 1 Stunde

In den folgenden Versuchen wurde das Natriumthiosulfat erst nach dem Formaldehydcyanhydrin injiziert; die Resultate zeigen, dass die Tiere am Leben blieben nach Einspritzen der 13 fachen tötlichen Dosis des Nitrils, wenn die Schwefelverbindung kurz nachher injiziert war.

FORMALDEHYDCYANHYDRIN UND NATRIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXIII.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
7. IX. 11 h. 59' 12 h. 4'	21,03	3,15	0,15	84,1	4	—
8. IX. 12 h. 33' 12 h. 38'	15,15	3,03	0,2	60,6	4	—
7. IX. 7 h. 9' 7 h. 14'	13,65	3,42	0,25	54,6	4	+ während der Nacht
18. VIII. 12 h. 45' 12 h. 50'	16,5	0,82	0,049	4,7	0,28	+ ca. 1 Stunde
15. VIII. 12 h. 11' 12 h. 16'	19,86	1,09	0,1	7	0,35	+ 1 Stunde 45 Minuten

CHLORALCYANHYDRIN UND NATRIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXIV.

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins : ca. 0,023 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. VII. 12 h. 24' 12 h. 37'	25,35	1,41	0,055	50	2	—
26. VIII. 11 h. 30' 11 h. 40'	14	0,875	0,063	60	4,3	—
29. VIII. 11 h. 37' 11 h. 47'	13,75	0,98	0,071	60	4,3	+ 5 Minuten
28. VIII. 11 h. 56' 12 h. 6'	11,12	0,93	0,083	50	4,5	+ 5 Minuten

Durch das Natriumthiosulfat kann also das Tier gegen mindestens die 2,7 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins geschützt werden.

BENZONITRIL UND NATRIUMTHIOSULFAT.

Gegen Benzonitril übt das Natriumthiosulfat keine schützende Wirkung auf.

Benzylcyanid und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXV.

Tötliche Dosis des Benzylcyanids : 0,032 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Benzylcyanid in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. IX. 12 h. 55′ 1 h.	12,75	0,829	0,065	3,64	0,286	+ ca. 8 Stunden
7. IX. 6 h. 34′ 5 h. 53′	23,55	1,649	0,07	6,64	0,286	+ währrend der Nacht
6. VIII. 11 h. 50′ 12 h.	20,65	1,59	0,077	60	2,9	—
6. VIII. 5 h. 37′ 5 h. 51′	12,87	1,07	0,083	60	4,6	—
3. VIII. 11 h. 12′ 11 h. 22′	21,35	1,78	0,083	60	2,86	+ zwischen 3 und 18 St.
10. IX. 11 h. 44′ 11 h. 54′	12,15	1,094	0,09	48,6	4	+ 5 1/2 Stunden

Durch Natriumthiosulfat wird also das Tier gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Benzylcyanids geschützt. Diese Wirkung wird durch einen grossen Ueberschuss der Schwefelverbindung begünstigt.

Mandelsäurenitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXVI.

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils : 0,028 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
26. VII. 1 h. 19′ 1 h. 25′	19,35	1,16	0,059	80	4,1	—
11. IX. 1 h. 1 h. 10′	11,78	0,766	0,065	47,1	4	—
10. VIII. 5 h. 17′ 5 h. 27′	12,14	1,01	0,083	60	5	+ 2 1/2 Stunden
23. VII. 4 h. 10′ 4 h. 16′	12,1	1,09	0,09	60	5	+ während der Nacht

Das Thiosulfat schützt das Tier gegen mindestens die 2,8 fache tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils.

DIAETHYLAMINOACETONITRIL UND NATRIUMTHIOSULFAT

TABELLE XXVII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminoacetonitrils HCl : 0,08 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Salzsaures Diaethylaminoacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
29. VII. 11 h. 13' 11 h. 20'	11,38	1,14	0,1	3,25	0,286	—
9. VII. 11 h. 30' 11 h. 35'	12,85	1,61	0,125	25	1,9	—
29. VII. 12 h. 59' 1 h. 10'	18,5	2,3	0,125	5,3	0,287	+ zwischen 30 Min. u. 2 St.
8. VII. 4 h. 8' 4 h. 10'	13,6	2,7	0,2	15	1,1	+ zwischen 3 und 15 St.
10. VII. 3 h. 50' 3 h. 55' 5 h. 15'	9,1	2,27	0,248	60 } 75 15 }	8,2	+ zwischen 3 und 15 St.
14. IX. 11 h. 14' 11 h. 24'	15,32	2,3	0.15	61,28	4	—

Durch das Thiosulfat wird das Tier gegen mindestens die 5 fache tötliche Dosis des salzsauren Diaethylaminoacetonitrils geschützt. Gegen das *Diaethylaminoacetonitriljodmethylat* übt das Natriumthiosulfat gar keine schützende Wirkung aus; der Tod wird hierdurch auch nicht hinausgezogen. Auf der andern Seite wird die Giftigkeit des Nitrils durch das Thiosulfat nicht erhöht.

DIAETHYLAMINOMILCHSÄURENITRIL UND NATRIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXVIII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminolactonitrils : 0,022 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminolactonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
22. VII. 5 h. 49′ 5 h. 53′	13,9	1,39	0,10	60	4,3	—
5. IX. 11 h. 22′ 11 h. 35′	20,64	3,096	0,15	82,6	4	—
7. IX. 11 h. 42′ 11 h. 52′	15,5	2,7	0,175	62	4	+ ca. 30 Stunden
23. VII. 12 h. 26′ 12 h. 38′	10,49	2,1	0,2	60	5,7	+ zwischen 6 und 18 St.
8. VII. 4 h. 24′ 4 h. 38′	9,5	3,5	0,367	15	1,58	+ 5 Minuten

Das Thiosulfat schützt das Tier also gegen mindestens die 6,8 fache Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils.

Gegen die *Jodmethylverbindung* des *Diaethylaminomilchsäurenitrils* wirkt das Natriumthiosulfat ebenso wenig wie gegen das Diaethylaminoacetonitriljodmethylat.

Natriumthiosulfat übt auch keine Wirkung gegen das Phenylaminoacetonitril und die Tolylaminoacetonitrile aus; gegen das Diaethylaminophenylacetonitril aber hat es eine schwach schützende Wirkung, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist :

DIAETHYLAMINOPHENYLACETONITRIL UND NATRIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXIX.

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylacetonitrils : 0,025 mgr. pro Gramm Tier

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenyl-acetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. IX. 12 h. 57′ 1 h. 7′	13,6	0,41	0,03	3,89	0,286	—
11. IX. 7 h. 15′ 7 h. 25′	9,5	0,333	0,035	2,72	0,286	+ während der Nacht
28. VIII. 11 h. 58′ 12 h. 8′	12,7	0,457	0,036	60	4,7	—

TABELLE XXIX (*Fortsetzung*).

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenyl-acetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
15. VIII.	20,1					
1 h. 6′				5,74	0,285	—
1 h. 16′		0,76	0,037			
26. VIII.	28,6					
4 h. 49′				80	2,8	+ während der Nacht
4 h. 59′		1,144	0,04			
1. VIII.	14,88					
10 h. 58′				4,25	0,283	+ 5 Stunden 45 Minuten
11 h. 5′		0,744	0,05			
2. VIII.	18,1					
10 h. 45′				60	3,3	+ zwischen 3 und 20 St.
10 h. 50′		0,91	0,05			
1. VIII.	9,18					
12 h. 15′				25	2,7	+ 3 St. 45 Min.
12 h. 20′		0,656	0,071			

Die schützende Wirkung des Thiosulfats gegen das Phenylamino-acetonitril ist also keine grosse und es gab fast keinen Unterschied zwischen den Wirkungen kleiner und grosser Gaben; in beiden Fällen schützt die Schwefelverbinpung gegen nur ungefähr die 1,4 fache tötliche Dosis des Nitrils.

PIPERIDOESSIGSÄURENITIL UND NATRIUMTHIOSUL FAT

TABELLE XXX.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gr. Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
8. VII.	11,05					
12 h.				15	1,33	—
12 h. 5′		1,11	0,1			
29. VII.	19,8					
10 h. 10′				5,66	0,283	—
10 h. 16′		1,98	0,1			
14. VII.	12,1					
3 h. 58′				30	2,5	
4 h. 5′		1,61	0,133			+ während der Nacht
4 h. 50′				40	3,3	
9. VII.	9,2					
3 h. 43′				60	6,6	+ während der Nacht
3 h. 49′		1,8	0,199			

Das Thiosulfat schützt das Tier also gegen die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils; eine kleine Gabe des Thiosulfats hat eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse.

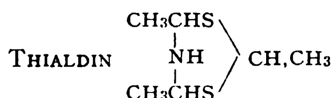
NITROPRUSSIDNATRIUM UND NATIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXXI.

Tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums : 0,012 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Nitroprussidnatrium in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
25. VII. 4 h. 45' 4 h. 53'	18,5	0,302	0,0163	60	3,2	—
22. VII. 12 h. 32' 12 h. 36'	10,08	0,182	0,0181	50	5,0	+ während der Nacht
20. VII. 11 h. 27' 11 h. 39' 5 h. 20'	15,68	0,352	0,022	40 40	2,55 2,55	+ während der Nacht
19. VII. 10 h. 40' 10 h. 50'	13,9	0,313	0,0223	60	4,4	+ 23 St. 30 Min.
5. IX. 11 h. 19' 11 h. 32'	15,15	0,268	0,0177	60,60	4	—
27. VII. 1 h. 7' 1 h. 14'	20,7	0,34	0,0164	5,9	0,285	—
30. VII. 11 h. 54' 12 h. 5'	19,5	0,35	0,0177	5,57	0,285	—
11. VIII. 5 h. 19' 5 h. 29'	17,9	0,398	0,022	5,1	0,285	+ 35 Minuten

Das Thiosulfat schützt das Tier gegen ungefähr die 1,47 fache tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums. Bemerkenswert ist, dass kleine Gaben des Thiosulfats eine ebenso starke Schutzwirkung haben wie grosse, doch ist es auffallend, dass der Tod, durch grosse Dosis sehr erheblich, bis zu vielen Stunden verzögert wird.



Das Thialdin wurde zuweilen als solches (in Alcohol oder Aceton gelöst), zuweilen als salzsaures Thialdin angewandt.

THIALDIN IN ALKOHOLISCHER LÖSUNG.

Das Thialdin wurde in einer 1 %igen Lösung in 20 % Alkohol injiziert. Vorversuche zeigten, dass ungefähr 0,25 Milligramm des

Thialdins (in 0,025 c.c. 20 %igen Alkohols gelöst) pro Gramm Tier die tötliche Dosis für Mäuse ist. In den folgenden Versuchen wurden gewöhnlich 0,14 Milligramm Thialdin pro Gramm Tier eingespritzt, und zwar in 0,014 c.c. einer 20 %igen Alkohollösung. Da Alkohol selbst eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile hat, so wurde Controllversuche gemacht, in welchen die Wirkung gleicher Mengen Alkohols geprüft wurde. Auch wurden solche Controllversuche vorgenommen, in denen das Thialdin in Aceton gelöst war.

BLAUSÄURE UND THIALDIN.

TABELLE XXXII.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. IX. 12 h. 59' 1 h. 9'	13,94	0,153	0,011	2	0,14	—
18. IX. 7 h. 7' 7 h. 17'	19,4	0,233	0,012	2,8	0,14	—
19. IX. 12 h. 34' 12 h. 44'	15,83	0,2058	0,013	2,2	0,14	+ ca. 10 Minuten
19. IX. 12 h. 4' 12 h. 15'	16,81	0,235	0,014	2,4	0,14	+ 10—15 Minuten

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt das Tier also gegen die 2,4 fache tötliche Dosis der Blausäure. Genau dieselben Resultate zeigt eine andere Reihe von Versuchen, in welchen das Thialdin in 15 %igem Aceton statt in Alkohol, gelöst war. Noch andere Versuche zeigten, dass der Alkohol keine schützende Wirkung gegen Blausäure ausübt.

Gegen das Acetonitril hat Thialdin in alkoholischer Lösung nur eine geringere Wirkung, die auch (wie später gezeigt werden wird) durch den Alkohol erklärt werden kann.

Formaldehydcyanhydrin und Thialdin.

TABELLE XXXIII.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
23. VII. 12 h. 46′ 12 h. 54′	9	0,3	0,033	1,00	0,11	—
16. VIII. 5 h. 22′ 5 h. 32′	17,35	0,7	0,04	2,84	0,16	—
25. VIII. 12 h. 15′ 12 h. 25′	21,95	0,9878	0,045	2,41	0,11	+ 1 Stunde 30 Minuten
22. VII. 11 h. 52′ 12 h. 07′	13,06	0,653	0,05	1,46	0,11	+ zwischen 7 und 18 St.
16. VIII. 10 h. 52′ 11 h. 02′	20,85	1,04	0,05	2,93	0,14	+ zwischen 3 und 14 St.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die alkoholische Lösung von Thialdin das Tier gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins schützt. Aus den folgenden Versuchen ist aber zu ersehen, dass dem Alkohol allein in gleich grossen Gaben eine ebenso starke Wirkung zukommt.

Formaldehydcyanhydrin und Alkohol.

TABELLE XXXIV.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Alkohol 20 % in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
3. IX. 6 h. 07′ 6 h. 17′	20,64	0,826	0,04	0,289	0,014	—
4. IX. 12 h. 26′ 2 h. 36′	15,66	0,673	0,043	0,219	0,014	—
30. VIII. 1 h. 07′ 1 h. 17′	13,94	0,627	0,045	0,195	0,014	+
5. IX 1 h. 23′ 1 h. 33′	11,7	0,538	0,046	0.164	0,014	+ ca. 3 Stunden

In einer andern Reihe von Versuchen wurde das Thialdin in 15 %igem Aceton gelöst, dadurch das Tier gegen die 3.3 fache tötliche Dosis des Nitrils geschützt. Das Aceton allein hatte keine Gegenwirkung.

Aus den obigen Versuchen geht hervor, dass Thialdin, ebenso wie Alkohol eine Wirkung gegen das Formaldehydcyanhydrin ausübt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass es keine Summation der Wirkung der beiden Substanzen gab; d h. die Wirkung der alkoholischen Lösung des Thialdins war nicht stärker als die der in Aceton gelösten Substanz obgleich dem Alkohol allein eine ziemlich starke Gegenwirkung zukommt.

Mandelsäurenitril und Thialdin.

TABELLE XXXV.

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils : 0,023 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
22. VIII. 4 h. 38' 4 h. 48'	16,98	0,94	0,055	2,42	0,14	—
10. VIII. 4 h. 42' 4 h. 52'	10,69	0,71	0,066	1,53	0,14	+ 2 Stunden
23. VII. 4 h. 09' 4 h. 14'	12,47	1,127	0,09	1,39	0,11	+ 10 Minuten
25. VIII. 12 h. 16' 12 h. 26'	21,00	1,26	0,06	2,31	0,11	+ 1 Stunde 30 Minuten
26. VIII. 1 h. 20' 1 h. 30'	16,28	0,895	0,055	2,28	0,14	—

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt gegen die 2,4 fache tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils; eine Lösung von Thialdin in Aceton hatte eine ebenso starke Wirkung. Alkohol allein in den der Thialdinlösung korrespondierenden Gaben war ohne Wirkung.

Diaethylaminoacetonitril- und Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat.

Die Ergebnisse der Versuche mit diesen Verbindungen und mit in Aceton und in Alkohol gelöstem Thialdin, ferner mit Alkohol, Methylalkohol und Aceton sind aus der folgenden kleinen Tabelle zu ersehen. Die Zahlen zeigen, wie viel tötliche Dosen entgiftet wurden.

TABELLE XXXVI.

		Thialdin in Alkohol (20 %)	Alkohol (20 %) 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Thialdin in Aceton (15 %)	Aceton (15 %) 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Methylalkohol (20 %)
Diaethylaminoacetonitril-jodmethylat	CN / CH_2 CH_3 / $N(C_2H_3)_2$ / I	1,8	1,4	1,2	1,4	1,3
Diaethylaminolactonitril-jodmethylat	CN / CH_3CH CH_3 / $N(C_2H_5)_2$ / I	2,5	1,7	1.7	1,5	1,5

Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, dass die geringfügige Wirkung der alkoholischen Lösung des Thialdins gegen die Jodmethylverbindungen teils dem Alkohol, teils dem Thialdin zuzuschreiben ist.

Piperidoessigsäurenitril und Thialdin.

TABELLE XXXVII.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
29. VII. 11 h. 07' 11 h. 16'	19,35	3,23	0,167	2,76	0,14	—
26. VIII. 12 h. 31' 12 h. 41'	21,28	3,83	0,18	3,08	0,14	—
26. VII. 10 h. 12' 10 h. 19'	20,1	4,03	0,2	2,87	0,14	+ zwischen 3 St. 30 Min. und 20 Stunden
28. VIII. 1 h. 17' 1 h. 27'	15,16	3,184	0,21	2,16	0,14	+ 4 Stunden 30 Minuten

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt also gegen die 3,1 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils. Alkohol allein in den der Thialdinlösung korrespondirenden Gaben schützt gegen die 1,4 fache tötliche Dosis des Nitrils, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

PIPERIDOACETONITRIL UND ALKOHOL.

TABELLE XXXVIII.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr.		Alkohol 20 % in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. VIII.	16,48					
12 h. 43′				0,231	0,014	—
12 h. 53′		1,154	0,07			
1. IX.	15,66					
12 h. 12′				0,219	0,014	—
12 h. 22′		1,253	0,08			
3. IX.	15,15					
6 h. 05′				0,212	0,014	+ 1 Stunde 10 Minuten
6 h. 15′		1,35	0,09			
3. IX	16,55					
4 h. 24′				0,232	0,014	+ 1 Stunde 15 Minuten
4 h. 34′		1,655	0.10			

In einer andern Reihe von Versuchen wurde das Thialdin in Aceton gelöst; es wurden die Tiere gegen ungefähr die doppelte tötliche Dosis des Nitrils geschützt. Aus diesen verschiedenen Versuchen scheint sich also eine Summation der Wirkung des Thialdins und des Alkohols zu ergeben, wenn ersteres in letzterem gelöst ist.

Die Resultate der Versuche mit Thialdin und andern Nitrilen sind in Tabelle XLVII gegeben.

SALZSAURES THIALDIN.

Eine andere Reihe von Versuchen wurde mit salzsaurem Thialdin angestellt; durch den Gebrauch dieses Salzes (welches in Wasser leicht löslich ist) vermeidet man die störende Wirkung des Alkohols, die sich bei Anwendung von Thialdin selbst geltend macht.

Was die Giftigkeit des salzsauren Thialdins im Vergleiche mit der des in Alkohol gelösten Thialdins betrifft, so erwies sich das erstere als etwas weniger giftig als das letztere, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

TABELLE XXXIX.

	Gewicht der Maus in gr.	Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
7. XI	14,74	5,9	0,4	—
28. X	15,04	6	0,4	—
9. XI	13,9	6,26	0,45	—
29. X	15,01	7,25	0,5	nach 46 Stunden
31. X	14,3	7,58	0,53	» 1 bis 19 Stunden
26. XI	14,1	8,46	0,6	» 1 bis 2 Stunden

Obgleich die tötliche Dosis des salzauren Thialdins ziemlich gross ist (0,5 Milligramm pro Gramm Tier) verursachen doch kleine Gaben (0,1 Milligramm z. B.) schwere Symptome, die jedoch von kurzer Dauer sind.

In den folgenden Versuchen wurde das salzsaure Thialdin in verschiedenen Mengen, und zwar in Quantitäten von 0,1 bis 0,4 mgr. pro Gramm Tier subcutan injiziert.

Salzsaures Thialdin hat eine antagonistische Wirkung gegen dieselben Nitrile, gegen welche Thialdin in alkoholischer Lösung eine eben solche Wirkung hat, und im allgemeinen ist die Wirkung der beiden Substanzen ungefähr gleich stark; in einigen Fällen ist aber die Wirkung des salzsauren Thialdins grösser als die des Thialdins, welches sich leicht dadurch erklären lässt, dass grössere Mengen des ersteren injiciert werden können.

Die interessanteste Tatsache, die aus den Versuchen mit salzsaurem Thialdin hervorgeht, betrifft den Einfluss, welchen die Grösse der Gabe desselben auf die Wirkung den Nitrilen gegenüber ausübt; die Versuche lassen sich von diesem Standpunkte aus in einzelne Gruppen einteilen.

Die erste dieser Gruppen enthält diejenigen Fälle, in welchen eine grosse Gabe des salzsauren Thialdins eine stärkere Wirkung den Nitrilen gegenüber hat, als eine kleine Gabe; die Versuche mit Diaethylaminomilchsäurenitril können als Beispiel angeführt werden.

Diaethylaminomilchsäurenitril und salzsaures Thialdin

TABELLE XL.

Tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitril : 0,022 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsaures Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
12. XI.	13,1					
4 h. 54′				2,62	0,2	—
4 h. 59′		1,31	0,1			
15. XI.	13,38					
10 h. 48′				2,67	0,2	+ 1/2—18 Stunden
10 h. 53′		1,6	0,12			
13. XI.	15,05					
5 h. 48′				3	0,2	+ 1/4—10 Stunden
5 h. 51′		1,96	0,13			
4. XI.	17,05					
1 h. 09′				6,8	0,4	—
1 h. 17′		1,36	0,08			
4. XI.	14,8					
6 h. 26′				5,92	0,4	—
6 h. 31′		2,07	0,14			

TABELLE XL *(Fortsetzung)*.

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
15. XI. 10 h. 47′ 10 h. 54′	13,65	2,18	0,16	5,46	0,4	+ 1/2—18 Stunden
25. XI. 5 h. 16′ 5 h. 21′	14,87	1,49	0,1	8,92	0,6	—
26. XI. 12 h. 52′ 12 h. 57′	15,47	1,86	0,12	9,28	0,6	—
25. XI. 5 h. 17′ 5 h. 22′	14,4	2,02	0,14	8,64	0,6	+ 1/2—10 Stunden
26. XI. 12 h. 50′ 12 h. 55′	13,75	1,1	0,08	9,63	0,7	+ 3—15 Stunden
26. XI. 12 h. 49′ 12 h. 54′	14,8	1,48	0,1	10,36	0,7	+ 3—15 Stunden
8. XII. 1 h. 19′ 1 h. 22′	12,65	1,64	0,13	8,85	0,7	+ 1/2—3 Stunden

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass eine Gabe von 0,4 mgr. des salzsauren Thialdins pro Gramm Tier gegen die 6,4 fache tötliche Dosis des Nitrils schützt, während eine Gabe von 0,2 mgr. pro Gramm Tier gegen nur 4,5 Mal der tötlichen Dosis eine solche Wirkung hat. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass eine tötliche Dosis des salzsauren Thialdins durch das Diaethylaminomilchsäurenitril entgiftet wird; diese Wirkung ist allerdings eine schwache. Die Verhältnisse mit Formaldehydcyanhydrin sind ähnliche. Bei Diathylaminoacetonitril war die Grösse der Gabe des salzsauren Thialdins (zwischen 0,14 und 0,4 mgr. pro Gramm Tier) ohne Einfluss auf die antagonistische Wirkung; eine kleine Gabe hatte eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse.

In der zweiten Gruppe von Versuchen hatten kleine Gaben des salzsauren Thialdins eine stärkere antogonistische Wirkung den Nitrilen gegenüber, als grosse, wie aus den folgenden Versuchen mit Chloralcyanhydrin zu ersehen ist.

CHLORALCYANHYDRIN UND SALZSAURES THIALDIN.

TABELLE XLI.

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins : 0,023 mgr. pro Gramm Tier
» » » salzsauren Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
7. XI.	22,3					
1 h. 45'				3,12	0,14	—
1 h. 50'		0,89	0,04			
7. XI.	16,84					
6 h. 31'				3,28	0,2	—
6 h. 36'		0,98	0,06			
11. XI.	17,26					
10 h. 46'				3,45	0,2	+ 1/2—18 Stunden
10 h. 51'		1,38	0,08			
6. XI.	12,66					
12 h. 18'				5,1	0,4	—
13 h. 23'		0,38	0,03			
3. XI.	16,35					
6 h. 11'				6,54	0,4	+ 24—34 Stunden
6 h. 30'		0,65	0,04			
3. XI.	14,9					
1 h. 16'				5,96	0,4	+ 1/2—4 Stunden
1 h. 21'		0,80	0,06			

Salzsaures Thialdin in Gaben von 0,2 mgr. pro Gramm Tier schützt dasselbe also gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins, während Gaben von 0,4 mgr. das Tier gegen nur die 1,3 fache tötliche Dosis schützt.

Gegen Diaethylaminophenylessigsäurenitril haben kleine Gaben des salzsauren Thialdins eine antagonistische Wirkung. Im Gegensatz dazu sind grosse Dosen nicht nur ohne Schutzwirkung, sondern es tritt sogar eine Summation der Giftwirkung ein, indem Tiere bei gleichzeitiger Verabreichung von salzsaurem Thialdin an sonst nicht tötlichen Dosen des Nitrils zu Grunde gehen wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

DIAETHYLAMINOPHENYLESSIGSÄURENITRIL UND SALZSAURES THIALDIN.

TABELLE XLII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitril : 0,025 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsauren Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylamino-phenolessigsäurenitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. XI.	15,05					
5 h. 42′				3	0,2	—
5 h. 47′		0,3	0,02			
13. XI.	17,55					
5 h. 44′				3,5	0,2	—
5 h. 49′		0,53	0,03			
15. XI.	15,2					
10 h. 30′				3	0,2	—
10 h. 35′		0,61	0,04			
16. XI.	13,2					
12 h. 8′				2,6	0,2	+ 1/2—15 Stunden
12 h. 13′		0,66	0,05			
25. XI.	19,7					
5 h. 13′				7,88	0,4	—
5 h. 18′		0,197	0,01			
12. XI.	9,19					
4 h. 56′				3,87	0,4	+ 1—13 Stunden
5 h. 1′		0,184	0,02			
4. XI.	15,3					
12 h. 58′				6,1	0,4	+ 8—18 Stunden
1 h. 4′		0,46	0,03			

Das Tier wird also gegen die 1,6 fache tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitrils durch 0,2 mgr. des salzsauren Thialdins pro Gramm geschützt, obgleich der Tod nach dem Einspritzen von 0,4 mgr. des Thialdins und einer sonst nicht tötlichen Gabe des Nitrils erfolgte.

Gegen andere Nitrile haben weder kleine noch grosse Gaben des salzsauren Thialdins eine antagonistische Wirkung; vielmehr scheint es hier immer eine Summation der toxischen Wirkung der beiden Substanzen zu geben. Dies ist z. B. der Fall bei salzsaurem Thialdin und den Tolylaminoacetonitrilen. Gegen Benzonitril hat das salzsaure Thialdin nicht nur keine antagonistische Wirkung, sondern es scheint mehr als eine einfache Summation der Wirkung der beiden Gifte zu geben, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

BENZONITRIL UND SALZSAURES THIALDIN.

TABELLE XLIII.

Tötliche Dosis des Benzonitrils : 0,18 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsauren Thialdins 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
10. XI. 11 h. 40' 11 h. 45'	14,85	1,49	0,1	1,49	0,1	—
11. XI. 12 h. 12' 12 h. 17'	15,2	1,98	0,13	1,52	0,1	—
12. XI. 5 h. 58' 6 h. 03'	16,1	2,74	0,17	1,61	0,1	+ 1/2—10 Stunden
10. XI. 11 h. 41' 11 h. 46'	13,3	0,4	0,03	2,66	0,2	—
9. XI. 4 h. 13' 4 h. 20'	17,85	0,71	0,04	3,57	0,2	+ 24—32 Stunden
11. XI. 12 h. 13' 12 h. 18'	17,66	0,88	0,05	3,5	0,2	—
9. XI. 1 h. 38' 1 h. 42'	15,52	0,9	0,06	3,1	0,2	+ ca. 5 Stunden
9. XI. 1 h. 36' 1 h. 41'	12,19	0,97	0,08	2,4	0,2	+ ca. 5 Stunden
7. XI. 1 h. 43' 1 h. 48'	20,2	2,83	0,14	4	0,2	+ 6—16 Stunden
7. XI. 1 h. 42' 1 h. 47'	20,15	1,61	0,08	6	0,3	+ 6—16 Stunden
6. XI. 1 h. 40' 1 h. 45'	14,95	1,5	0,1	4,49	0,3	+ 26—28 Stunden
6. XI. 12 h. 20' 12 h. 25'	12,07	0,97	0,08	4,83	0,4	+ 7—17 Stunden
6. XI. 12 h. 21' 12 h. 26'	11,85	1,19	0,1	4,74	0,4	+ 1 Stunde
4. XI. 6 h. 29' 6 h. 34'	14,85	2,1	0,14	5,9	0,4	+ 1/2—10 Stunden

TABELLE XLIII *(Fortsetzung)*.

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
4. XI.	14,9					
6 h. 28′				6	0,4	+ 1/2—10 Stunden
6 h. 33′		2,53	0,17			
4. XI.	14,8					
12 h. 39′				5,9	0,4	+ 7 Stunden
12 h. 44′		2,96	0,2			
8. XI.	13,65					
1 h. 18′				5,46	0,4	+ 7 Stunden
1 h. 22′		8,4	0,25			

In einigen der obigen Versuche sterben also die Tiere an 2/5 der tötlichen Gabe des salzsauren Thialdins plus ungefähr 1/3 der tötlichen Gabe des Benzonitrils.

Carbothialdin $C_5H_{10}N_2S_2$.

Das Carbothialdin wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst; die Lösung kurz vor der Injection mit Natronlauge neutralisiert.

Die tötliche Dosis des Carbothialdins ist, wie einige Vorversuche zeigten, für Mäuse ungefähr 0,5 mgr. pro Gramm Tier; in den Versuchen mit den Nitrilen wurde das Carbothialdin in Quantitäten von 0,25 mgr. pro Gramm Tier injiziert.

Die Ergebnisse der Versuche mit Carbothialdin und den Nitrilen sind aus der Tabelle XLVII zu ersehen; es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die antagonistische Wirkung des Carbothialdins den Nitrilen gegenüber ungefähr so stark ist, wie die des Thialdins.

Xanthogensaures Kalium $KSCSOC_2H_5$.

Das xanthogensaure Kalium wurde in einer 1 %igen wässerigen Lösung eingespritzt; die tötliche Dosis für Mäuse liegt zwischen 0,4 und 0,5 mgr. pro Gramm Tier. In Quantitäten von 0,25 mgr. pro Gramm Tier injiziert, hat, wie aus der Tabelle XLVII zu ersehen ist, das xanthogensaure Kalium ungefähr eine so starke antagonistische Wirkung den Nitrilen gegenüber, wie Thialdin und Carbothialdin. In drei Fällen aber sind interessante Ausnahmen zu bemerken : Gegen Blausäure (Tabelle XLIV) und Mandelsäurenitril hat xanthogensaures Kalium nur eine schwache Wirkung, während das Thialdin das Tier gegen die 2,4 fache tötliche Dosis dieser Nitrile schützte. Auf der andern Seite aber schützt das xanthogensaure Kalium gegen die 4,3 fache tötliche Dosis des Acetonitrils (Tabelle XLV) während das Thialdin fast ohne Wirkung gegen dieses ist.

Blausäure und xanthogensaures Kalium.

TABELLE XIV.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Xanthogensaures Kalium in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. XI. 12 h. 49' 22 h. 59'	17,06	0,102	0,006	4,3	0,25	—
18. XI. 10 h. 56' 11 h. 9'	14,65	0,0879	0,006	3,6	0,25	+ ca. 1 Stunde
19. XI. 6 h. 27' 6 h. 37'	1,5	0,0975	0,0065	3,7	0,25	—
20. XI. 10 h. 37' 10 h. 47'	15,38	0,122	0,007	3,8	0,25	—
20. XI. 10 h. 38' 10 h. 48'	13,3	0,1064	0,008	3,3	0,25	+ ca 1 Stunde 30 Min.
20. XI. 10 h. 40' 10 h. 50'	20,05	0,009	0,009	5	0,25	+ 7—8 Minuten

Acetonitril und xanthogensaures Kalium.

TABELLE XLV.

Tötliche Dosis Acetonitril : 0.7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Xanthogensaures Kalium in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. XI. 12 h. 50' 1 h.	14,25	41,3	2,9	3,5	0,25	—
19. XI. 6 h. 30' 6 h. 40'	12,94	38,8	3	3,2	0,25	—
19. XI. 12 h. 51' 1 h. 01'	16,3	50,53	3,1	4,1	0,25	+ ca. 26 Stunden
20. XI. 10 h. 41' 10 h. 66'	19,65	61,9	3,15	4,9	0,25	—
21. XI. 3 h. 47' 3 h. 57'	18,54	56,13	3,2	4,4	17,54	+ 4—16 Stunden
19. IX. 12 h. 52' 1 h. 02'	18,28	57	3,3	4,3	0,25	+ 55—65 Stunden
19. XI. 12 h. 53' 1 h. 04'	18,7	65,5	3,5	3,5	0,25	+ ca. 26 Stunden

Die Wirkung einiger anderer Schwefelverbindungen gegen verschiedene Nitrile wurde auch geprüft; die Resultate ware im Wesentlichen negativ. Die Schwefelverbindungen, die zur Prüfung kamen, sind in der folgenden kleinen Tabelle gegeben; ebenso die injicierten Dosen und die tötlichen Dosen, soweit letztere bestimmt wurden.

	Dosis injiciert in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier
Isobutylsulfhydrat (1 %oige Lösung in 55 %oigem Alkohol	0,125	0,25
Thiacetamid	0,5	2
Schwefelharnstoff	0,5	
Dimethyldiphenylthiuramdisulfid (1) (in warmem Olivenöl gelöst)	0,5	
Rhodaninsäure (in 0,5 %oiger Soda gelöst)	0,14	0,2
Benzsulfhydroxaminsäure (mit Natronlauge neutralisiert)	0,33	1
Thioglykolsäure (mit Natronlauge neutralisiert)	0,5	1
Thiodiglykolsäure	0,5	
Schwefelkohlenstoff (in Olivenöl gelöst)	1	

ALKOHOL.

Wie schon oben gezeigt worden ist, haben kleine Gaben Alkohol eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile; die stärkste bisher beschriebene Wirkung war die dem Formaldehydcyanhydrin gegenüber; wie aus der Tabelle XXXIV zu ersehen ist, schützten kleine Mengen Alkohols gegen die 2,6 fache tötliche Dosis dieses Nitrils, eine Wirkung die durch grössere Gaben des Alkohols nicht wesentlich verstärkt wurde. Aehnliche Versuche wurden mit Alkohol und Acetonitril gemacht; die Ergebnisse derselben sind aus Tabelle XLVI zu ersehen.

(1) BRAUN und STECHELE (Ber. chem. Ges., 36, p. 2275, 1903) haben gezeigt, dass ein Thiuramdisulfid, mit einem Cyanid gewärmt, ein Atom Schwefel abgiebt, wodurch ein Thiuramsulfid und Rhodan entstehen: $\begin{matrix} S.CSNR_2 \\ S.CSNR_2 \end{matrix} + CNMe = S < \begin{matrix} CSNR_2 \\ CSNR_2 \end{matrix} + CNSMe$. Es schien möglich, dass eine ähnliche Reaktion mit den Nitrilen im Körper vorgehen konnte; die Versuche mit dem Dimethyldiphenylthiuramdisulfid waren unbefriedigend wegen der schwachen Löslichkeit dieser Verbindung. Vielleicht hätte man bessere Resultate mit anderen Thiuramdisulfiden bekommen.

ACETONITRIL UND ALKOHOL.

TABELLE XLVI.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Alkohol 20 % in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
25. X.	19,66					
11 h. 51′		55	2,8			—
12 h. 07′				0,39	0,02	
25. X.	13,15					
11 h. 54′		39,5	3			—
12 h. 08′				0,26	0,02	
26. X.	16					
12 h. 39′		51,2	3.2			+ 30—40 Stunden
12 h. 44′				0,32	0,02	
27. X.	18,35					
11 h. 23′		60,6	3,3			—
11 h. 28′				0,38	0,02	
26. X.	16,75					
12 h. 41′		57	3,4			+ 25—40 Stunden
12 h. 47′				0.34	0,02	
27. X.	19,44					
11 h. 25′		68	3,5			+ 30—40 Stunden
11 h. 30′				0,59	0,03	
31. X.	15,8					
12 h. 46′		60	3,8			+ 2—15 Stund. nach der
12 h. 51′				0,32	0,02	letzten Dosis Alkohol.
6 h. 10′				0,32	0,02	

0,02 c.c. einer 20 %igen Lösung des Alkohols, kurz nach dem Acetonitril injiciert, schützt also das Tier gegen die 4,3 fache Dosis des letzteren.

Die Ergebnisse aller bisherigen Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Zahlen zeigen, wie viel tötliche Dosen der Nitrile durch die Schwefelverbindungen resp. Alkohol neutralisirt worden waren; die Nullen bedeuten, dass eine antagonistische Wirkung nicht vorhanden war. In einigen Fällen sind Fragezeichen angeführt; in diesen Fällen war die Zahl der Versuche zu gering, um einen Antagonismus zwischen dem Nitril und der Schwefelverbindung sicher auszuschliessen. Jedenfalls war die antagonistische Wirkung in den letzteren Fällen, wenn überhaupt vorhanden, eine nur geringe.

TABELLE XLVII.

		Natriumthiosulfat 3—5,5 mgr. pro Gr. Tier	Natriumthiosulfat 0,22—0,286 mgr. pro Gr. Tier	Thialdin in 20 % Alkohol 0,14 mgr. (0,014 c.c. Alk.) pro Gr. Tier	Thialdin in 15 % Aceton 0,14 mgr. pro Gr. Tier	Alkohol 20 % 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Isobutylsulphhydrat in 55 % Alkohol 0,125 mgr. (0,0125 c.c. Alkohol) pro Gr. Tier	Alkohol 55 % 0,0125 c.c. pro Gr. Tier	Carbothialdin 0,23 mgr. pro Gr. Tier	Xanthogensaur. Kalium 0,25 mgr. pro Gr. Tier	Salzsaures Thialdin (maximale Wirkung)
Blausäure . . .	HCN	1,8		2,4	2,4	o	o		2	1,4	
Acetonitril . . .	CH_3CN	2		?	o	{0,02 c.c. 4,3			o	4,3	o
Formaldehydcyanhydrin	$CH_2(OH)CN$	19	ca. 3	2,6	3,3	2,6	3	weniger als 2	3,3	2,5	5
Chloralcyanhydrin	$CCL_3CH(OH)CN$	2,7		ca. 3	weniger als 2	?	1,3	1,3	1,4	1,3	2,6
Benzonitril . . .	C_6H_5CN	o		o					o	o	o
Benzylcyanid . .	$C_6H_5CH_2CN$	2,6	weniger als 2	1,7		1,7	?		?	2	1,7
Mandelsäurenitril .	$C_6H_5CH(OH)CN$	2,8		2,4	2,2	o	?		2	1,2	
Salzsaur. Diaethylaminoacetonitril.	CN CH_2 $N(C_2H_5)_2HCl.$	5	3,3	2,6	weniger als 2	o			1,3	1,8	3
Diaethylaminoacetonitriljodmethylat	CN CH_2 CH_3 $N(C_2H_5)_2$ J	o		2	weniger als 1,75	1,2	1,5	2	?	1,3	o
Diaethylaminolactonitril. . . .	CN CH_3CH $N(C_2H_5)_2$	6,8		ca. 4	weniger als 4,1	1,6	2	1,5	3	3,6	6,4
Diaethylaminolactonitriljodmethylat	CN CH_3CH CH_3 $N(C_2H_5)_2$ J	o		2,5	1,5	1,75	?	ca. 2	?	o	o
Phenylaminoacetonitril	CN CH_2 NHC_6H_5	o		o			o		o	o	
Tolylaminoacetonitril (o). . . .	$C_6H_4(CH_3)NHCH_2CN(o)$	o		o					o	o	o
Tolylaminoacetonitril (m) . . .		o		o					o	o	
Diaethylaminophenylacetonitril. .	CN C_6H_5CH $N(C_2H_5)_2$	1,4	1,4	o			o		o	o	1,6
Piperidoacetonitril	CN CH_2 NC_5H_{10}	1,7	1,7	3,1	ca. 2	1,4	?		2,4	1,7	2,2
Nitroprussidnatr. .	$Fe(CN)_5(NO)Na_2+2H_2O$	1,47	1,47	1,8	weniger als 1,5	o	o		1,25	2	1,8

Es ist nicht möglich, alle die den Antagonismus der Nitrile und der Schwefelverbindungen betreffenden Tatsachen die in dieser Tabelle zusammengefasst sind, einzeln genau zu erklären; dies ist nicht überraschend, wenn die Zahl der teilnehmenden Faktoren berücksichtigt wird. Unter diesen Faktoren sind zu erwähnen : die Geschwindigkeit der Resorption und der Ausscheidung der Gifte und Gegengifte, die Schnelligkeit, mit der diese Substanzen im Organismus Veränderungen durchmachen (auf der einen Seite die Abspaltung der CN-Gruppe, deren Geschwindigkeit durch die Festigkeit der Bindung dieser Gruppe bedingt ist, auf der andern Seite die Abspaltung des Schwefels, so dass dieser für die Rhodanbildung disponibel ist) und auch die Verteilung des Giftes und Gegengiftes im Organismus. Der letztgenannte Faktor (die Verteilung) ist vielleicht der wichtigste, denn durch ihn können die andern zum grossen Teil erklärt werden. Damit die Entgiftung zustande kommen kann, ist es nicht nur nötig, dass Gift und Gegengift in denselben Zellen zu derselben Zeit vorhanden ist, sondern beide müssen in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für die oben erwähnten Prozesse und für die Bildung des Rhodans günstig sind(1).

Wie aus den obigen Versuchen zu ersehen ist, giebt es vier Nitrile, gegen welche keine der Schwefelverbindungen eine antagonistische Wirkung ausübt; diese sind das Benzonitril, das Phenylaminoacetonitril, und die 2 Tolylaminoacetonitrile. Bei unserer mangelnden Kenntnis über das Schicksal dieser Substanzen im Körper, ist eine Erklärung dieses Ausbleibens einer antagonistischen Wirkung vorläufig unmöglich; zwei mögliche Erklärungen lassen sich aber denken. Eine dieser Möglichkeiten ist, dass die Binding der CN-Gruppe mit dem aromatischen Kern so fest ist, dass Blausäure im Organismus nicht gebildet wird; in diesem Falle lässt es sich denken, dass die Nitrilmoleküle selbst giftig sind, und zwar vielleicht eher als Benzolderivate wie Cyanverbindungen. In der Tat zeigten einige Versuche, dass das Benzonitril kaum giftiger wirkt als das Phenol, und vielleicht können die Aminonitrile als substitutierte Aniline, von denen mehrere sehr giftig sind, aufgefasst werden. Oder möglicherweise wird Blausäure abgespalten, jedoch an einem Orte, zu dem die

(1) LANG (Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 34, 256) äussert die Vermutung, dass im Organismus die Spaltung der Nitrille und die Synthese zu Thiocyansäure an einem Orte stattfinde, wo die Einwirkung des Wassers ausgeschaltet ist (ausserhalb des Körpers führt die Einwirkung des Wassers bekanntlich zur Säure- und Ammoniakbildung). Solche Bedingungen können nach unserer Ansicht in sehr vielen Zellen realisiert sein, falls die Condensation sich in den Lipoiden und analogen Zellbestandteilen abspielt,

Schwefelverbindungen nicht gelangen oder wo die Bedingungen für die Thiocyansäurebildung nicht günstig sind. Der Mangel an Wirksamkeit des Natriumthiosulfats den Ammoniumbasen gegenüber ist wahrscheinlich durch die letztere Hypothese zu erklären.

In den oben beschriebenen Versuchen wirkte das Natriumthiosulfat am stärksten entgiftend, aber der Grad dieser Wirkung war sehr verschieden bei den verschiedenen Nitrilen; eine Dosis des Natriumthiosulfats z. B., die ein Tier gegen die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins schützt, schützt gegen nur die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils. Wie können diese Verschiedenheiten erklärt werden? Die Geschwindigkeit, mit der die Blausäure im Organismus abgespalten wird, würde vermutlich hier eine grosse Rolle spielen; die Bedingungen für die Entgiftung eines Nitrils sind viel günstiger, wenn die Blausäure langsam gebildet wird, als wenn dieses rasch geschieht; mit der Blausäure selbst liegen die Verhältnisse besonders ungünstig, wie aus der Tatsache, dass nur die 1,8 fache tötliche Dosis durch das Natriumthiosulfat entgiftet wird, hervorgeht. Wird auf der andern Seite die Blausäure zu langsam abgespalten, so kann viel Thiosulfat ausgeschieden werden, ohne irgend eine antagonistische Wirkung ausgeübt zu haben. Der Einfluss der Geschwindigkeit der Blausäurebildung auf die Gegenwirkung der Schwefelverbindung tritt hervor, wenn man die Wirkung der letzteren auf Formaldehydcyanhydrin und Diaethylaminomilchsäurenitril auf der einen Seite, mit der Wirkung derselben gegen Chloralcyanhydrin auf der andern Seite vergleicht. Die Zeit vor dem Eintritt des Todes (die als ein Mass der Blausäurebildungsgeschwindigkeit aufgefasst werden kann) ist bei Chloralcyanhydrin kurz (4 bis 20 Minuten) bei Formaldehydcyandrins und des Diaethylaminomilchsäurenitril verhältnismässig lang (1 bis 3 Stunden); die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins und die 7 fache tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils wird durch das Thiosulfat entgiftet, während nur die 2,7 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins auf diese Weise neutralisiert wird. Dass es aber nicht allein die Abspaltungsgeschwindigkeit der Blausäure im Organismus ist, die den Grad der durch das Natriumthiosulfat verursachten Entgiftung bestimmt, geht aus den Versuchen mit Piperidoessigsäurenitril und Nitroprussidnatrium hervor. Die Dauer der Vergiftung mit den letzteren ist ungefähr dieselbe wie die des Formaldehydcyanhydrins; während aber die 19 fache tötliche Dosis des letzteren durch das Natriumthiosulfat entgiftet wird, wird nur die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils und die 1,4 fache des Nitroprussidnatriums auf diese Weise

entgiftet. Diese Tatsache ist am einfachsten durch die Hypothese zu erklären, dass das Piperidoessigsäurenitril und das Nitroprussidnatrium in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für Rhodanbildungen nicht günstig sind, oder vielleicht in Zellen, in die das Natriumthiosulfat nicht eindringt(1).

Im Lichte der EHRLICH'schen Arbeiten über die Verteilung der Farbstoffe im Organismus betrachtet, in welchen gezeigt wird, wie grosse Verschiedenheiten in der Verteilung durch kleine Abweichungen der Struktur verursacht werden, würde es überraschend sein, wenn Verbindungen von so verschiedener Struktur wie Formaldehydcyanhydrin, Chroralcyanhydrin, Diaethylaminomilchsäurenitril, Piperidoessigsäurenitril und Nitroprussidnatrium dieselbe Verteilung im Körper erführen(2).

Sehr interessant, aber nicht leicht zu erklären ist der Einfluss, (der aus der Tabelle ersichtlich ist) welchen die Grösse der Dosis des Natriumthiosulfats auf die Entgiftungswirkung desselben hat. 4 mgr des Natriumthiosulfats pro Gramm Tier entgiften die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins, während eine Gabe von 0,221 mgr. nur die 3,3 fache tötliche Dosis dieses Nitrils entgiftete. Gegen einige andere Cyanverbindungen (Diaethylaminophenylessigsäurenitril, Piperidoessigsäurenitril, Nitroprussidnatrium) hatten kleine Gaben des Thiosulfats eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse(3).

Thialdin, Carbothialdin und xanthogensaures Kalium haben eine

---

(1) Sehr interessant in dieser Beziehung sind die Versuche von MEYER und RANSOM (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 49, p. 414) *über die Verteilung von Tetanus-toxin und -antitoxin im Körper*: diese Autoren fanden nämlich, dass, während das im Blutstrom circulirende Tetanustoxin in die Nerven resp. Nervencentren gelangt, diese unfähig sind das Antitoxin aufzunehmen. Daher kann das in den Nerven schon vorhandene Toxin nicht durch intravenös eingespritztes Antitoxin neutralisiert werden; auf diese Weise lässt sich der häufig beobachtete Misserfolg der Serumbehandlung des Tetanus beim Menschen erklären.

(2) Zwar ist es nicht unmöglich, dass die Entgiftung der Nitrile zum Teil schon in der Blutbahn geschieht; wenn dies der Fall ist, dann kann die Geschwindigkeit, mit der die Verbindungen in das Blut gelangen und es wieder verlassen, um in den Geweben aufgespeichert zu werden, auch einen Einfluss auf die Entgiftung ausüben. Offenbar ist dieses aber nur ein anderes Beispiel des Einflusses der Verteilung. Sehr wünschenswert sind weitere Versuche, wie die höchst interessanten Studien von HEYMANS und MASOIN, in welchen gezeigt wurde, dass Malonitril drei Minuten nach dem Einspritzen in Blut aus demselben wieder verschwindet.

(3) Die am häufigsten injicierte kleine Gabe (0,286 mgr. pro Gramm Tier) wurde zum Zweck des Vergleiches mit Thialdin gewählt. Nur eins von den zwei Schwefelatomen

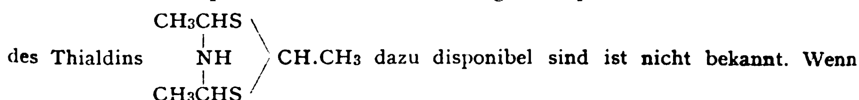
entgiftende Wirkung auf die meisten Nitrile, auf die das Natriumthiosulfat eine ebensolche Wirkung hat; in einigen Fällen ist die Wirkung ein wenig stärker wie die des letzteren, in andern ist sie schwächer.

Thialdin, Carbothialdin und xanthogensaures Kalium haben eine ungefähr gleich grosse Wirkung gegenüber den verschiedenen Nitrilen, doch kommen interessante Ausnahmen vor. Das Thialdin, z. B. schützt das Tier gegen die 2,4 fache tötliche Dosis der Blausäure und des Mandelsäurenitrils, während xanthogensaures Kalium nur eine geringe Wirkung gegen diese Verbindungen hat. Auf der andern Seite ist das Thialdin so gut wie ohne Wirkung gegen das Acetonitril, während das xanthogensaure Kalium das Tier gegen die 4,3 fache tötliche Dosis dieses Nitrils schützt Die Erklärung für diese Abweichungen ist wahrscheinlich in den verschiedenen Geschwindigkeitsgraden der Resorption, der Verteilung und der Veränderungen, welchen diese Substanzen im Körper unterliegen, ehe der Schwefel zur Rhodanbildung disponibel ist, zu suchen.

Die Versuche mit den Nitrilen und dem salzsauren Thialdin sind von verschiedenen Standpunkten aus interessant; sie sind dies aber besonders im Zusammenhange mit der Frage von der Summation der Wirkung von Giften. Gegen gewisse Nitrile hat, wie oben gezeigt wurde, das salzsaure Thialdin eine antagonistische Wirkung. In diesen Fällen konnte keine Rede von einer Summation der Giftwirkung des salzsauren Thialdins und des Nitrils sein; im Gegenteil wurden in einem Falle (Diaethylaminomilchsäurenitril) tötliche Dosen des salzsauren Thialdins selbst durch das Nitril entgiftet (siehe Tabelle XL). Gegen andere Nitrile hatten kleine Gaben des salzauren Thialdins eine antagonistische Wirkung, während grössere Gaben entweder eine schwächere Wirkung zeigten oder sogar zum Tode führten, wenn sie mit sonst nicht tötlichen Dosen des Nitrils injiciert worden waren. Selbst kleine Mengen des salzsauren Thialdins, kurz vor kleinen Gaben des Benzonitrils injiciert, führten zum Tode des Tieres; in einigen Fällen z. B. verursachte 2/5 der tötlichen Dosis des salzsauren Thialdins und ungefähr 1/3 der tötlichen Dosis des Benzonitrils

---

des Thiosulfats ist disponibel für die Rhodanbildung im Körper; ob beide Schwefelatomen



letzteres der Fall ist, dann würde 0,286 mgr. des Natriumthiosulfats eine gleiche Wirkung wie 0,14 mgr. (die gebräuchliche Dosis) des Thialdins haben, da die Molekulargewichte der zwei Verbindungen beinahe gleich sind. ($Na_2S_2O_3$, 158; Thialdin, 163.)

den Tod. Nach diesen Versuchen scheint es möglich, dass eine neue sehr giftige Verbindung aus dem salzsauren Thialdin und dem Benzonitril im Körper gebildet wird (1). Es ist denkbar, dass eine Bildung von neuen, giftigeren Substanzen auch aus dem salzsauren Thialdin und andern Nitrilen vor sich geht; es ist aber wahrscheinlicher, dass es sich in diesen Fällen nur um eine einfache Summation der toxischen Wirkung der beiden Substanzen handelt. Es ist aber sehr schwer, sich ohne Zuhilfenahme des Verteilungsprinzips eine solche Summation des toxischen Effektes vorzustellen; mit dem Verteilungsprinzip aber lassen sich die Resultate in den verschiedenen Fällen leicht erklären. In jenen Versuchen z. B., in welchen es einen einfachen Antagonismus zwischen den zwei Substanzen giebt, kann vermutet werden, dass Gift und Gegengift in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für die Rhodanbildung günstig sind. Auch die Tatsache, dass verhältnissmässig grosse Mengen der Nitrile auf diese Weise neutralisiert werden können (die 6,4 fache tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils z. B.) und dass auch die Nitrile dieser Gruppe leicht durch andere Schwefelverbindungen entgiftet werden, deutet darauf hin, dass die Bedingungen für Rhodanverbindung in vielen Zellen günstig sind.

In den andern Fällen, in welchen gewisse Nitrile durch kleine Mengen des salzsauren Thialdins, weniger aber, durch grosse Mengen entgiftet werden, lässt sich vermuten, dass es eine kleinere Anzahl von Zellen giebt, in welchen die Bedingungen für die Einwirkung des salzsauren Thialdins auf die Nitrile günstig sind; in den andern Zellen, wo solche Bedingungen nicht günstig sind, können die beiden Substanzen ihre volle toxische Wirkung entfalten und so, wenn sie in genügender Conzentration vorhanden sind, zum Tode des Tieres führen, und zwar in

(1) Dass Schwefelverbindungen einen Einfluss auf die Spaltung gewisser Nitrile im Organismus besitzen, ist aus den sehr interessanten Versuchen von MEURICE (cf. cit. p. 32) zu ersehen, in welchen gefunden wurde, dass Thiocyansäure in den Excrementen von mit einigen Cyanverbindungen (Kaliumcyanid, Chloralcyanhydrin, Acetonitril) vergifteten Tauben erst nach Darreichung von Natriumthiosulfat erschien. Wenn es eine ähnliche Reaktion zwischen salzsaurem Thialdin und Benzonitril giebt, dann würde der Benzolrest frei und disponibel für die Bildung neuer Verbindungen; die letzteren, besonders in *statu nascendi*, könnten sehr giftig sein. Auf ähnliche Weise lässt sich vielleicht die Thatsache erklären, dass keine der Schwefelverbindungen eine antagonistische Wirkung gegen das Benzonitril besitzt. Wie schon oben bemerkt, ist das Benzonitril kaum giftiger als das Phenol selbst und es ist leicht denkbar, dass neue Benzolverbindungen, die giftiger sind als das Phenol, aus dem Benzonitril gebildet werden können.

Mengen, die an und für sich nicht tötlich wirken würden; d. h., es giebt in gewissen Zellen eine einfache Summation der toxischen Wirkung, während in andern Zellen die Substanzen eine antagonistische Wirkung auf einander haben.

Gegen Acetonitril ist das salzsaure Thialdin fast ohne Wirkung; wenn nicht gerade tötliche Dosen der beiden Substanzen injiziert worden sind, so erholen sich die Tiere, d. h. es giebt keine Summation der toxischen Wirkung. Auf der andern Seite giebt es fast keine antagonistische Wirkung der zwei Substanzen. Die Verhältnisse sind in diesem Falle sehr kompliziert; es handelt sich z. B. um Gifte, die ihre toxische Wirkung zu verschiedenen Zeiten entfalten (salzaures Thialdin wirkt schnell, Acetonitril langsam) und es ist auch nicht sicher, dass die beiden Gifte die Zellen auf dieselbe Weise beeinflussen, so dass von einer Summation der Wirkung geredet werden könnte(1).

Es liegt aber nahe zu vermuten, dass das Ausbleiben einer solchen Summation sowohl, als auch das einer antagonistischen Wirkung, auf einer besonderen Verteilungsweise beruht; wenn beide Substanzen wirklich in dieselben Zellen gelangten, so würde man erwarten, dass mindestens zuweilen, besonders nach dem Injicieren wechselnder Mengen der Substanzen, entweder eine Entgiftung, oder eine Summation der Wirkung stattfinden würde, was aber nicht der Fall ist.

ALKOHOL.

Wie schon oben gezeigt wurde, hat auch der Alkohol eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile; die stärkste Wirkung wurde gegen das Acetonitril und das Formaldehydcyanhydrin ausgeübt. Der Alkohol schützt das Tier gegen die 4,3 fache tötliche Dosis des Acetonitrils und gegen die 2,6 tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins. Vergiftungsfälle, in welchen Alkohol eine schädliche Wirkung ausübt, sind bekannt(2); solche aber, in welchen er einen günstigen Einfluss übt, sind selten. Die

(1) Solche Möglichkeiten müssen zwar auch in den oben behandelten Fällen erwogen worden sein, obgleich weniger wahrscheinlich ist, dass sie hier von Wichtigkeit sind; in allen diesen Fällen wirken die Nitrile ungefähr so schnell wie das salzsaure Thialdin und dass sie die Zellen auf mindestens ähnliche Weise wie das salzsaure Thialdin beeinflussen, geht aus der Tatsache hervor, dass es eine Summation der Wirkung der beiden Substanzen giebt.

(2) Dies ist der Fall, z. B. mit Aethylcarbylamin (siehe Anhang); siehe weiter : CHILIAN : *Ueber die Beeinflussung der Vergiftungen mit Nitrobenzol, Dinitrobenzol, etc., durch Alkohol.* Dissertation, Würzburg, 1902.

Erklärung dieser Tatsache liegt wahrscheinlich in der leichten Oxydierbarkeit des Alkohols im Körper im Vergleich mit der schwereren Oxydierbarkeit der Methylgruppe des Acetonitrils und der Oxymethylgruppe des Formaldehydcyanhydrins und lässt sich vielleicht auf folgende Weise denken; Alkohol und die Nitrile können von denselben Zellen aufgenommen werden; durch den Alkohol (wegen seiner im Organismus leichten Oxydierbarkeit) wird der disponible Sauerstoff der Zellen aufgebraucht, so dass nicht genug übrig bleibt für die Oxydationprozesse, durch welche die Blausäure abgespalten ist. Vielleicht sind auch andere Faktoren an dieser Wirkung des Alkohols beteiligt. Es lässt sich z. B. denken, dass der Alkohol und die Nitrile in denselben Zellbestandteilen löslich sind und dass diese, nachdem sie Alkohol gelöst haben, unfähig sind, wenn auch in beschränkten Grenzen, die Nitrile in tötlichen Dosen aufzunehmen. Oder vielleicht können beide dieser Möglichkeiten, die leichte Oxydierbarkeit des Alkohols und das herabgesetzte Lösungsvermögen der Zellen an der schützenden Wirkung des Alkohols beteiligt sein. Dass aber Oxydationsprozesse hierbei in der Tat eine wichtige Rolle spielen, wird sehr wahrscheinlich durch die Tatsache, dass Traubenzucker auch eine antagonistische Wirkung gegen Acetonitril hat. Diese Wirkung des Traubenzuckers ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Acetonitril und Traubenzucker.

TABELLE XLVIII.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Traubenzucker in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
14. X. 6 h. 51' 7 h. 01'	14,3	27,2	1,9	143	10	—
24. X. 6 h. 53' 7 h. 02'	12,85	29,6	2,3	128,5	10	—
25. X. 11 h. 47' 12 h. 04'	29,32	54,1	2,8	193	10	+ 30—40 Stunden
27. X. 12 h. 30' 12 h. 35'	14,9	41,7	2,8	149	10	—
27. X. 7 h. 05' 7 h. 13'	14,6	43,8	3	146	10	+ 24—34 Stunden

Der Traubenzucker schützt also das Tier gegen beinahe die 4 fache tötliche Dosis des Acetonitrils. Gegen Formaldehydcyanhydrin hat der Traubenzucker keine antagonistische Wirkung, wonach es wahrscheinlich ist, dass die Oxymethylgruppe leichter oxydierbar ist als der Traubenzucker; diese Gruppe scheint aber schwerer oxydierbar zu sein als die Aethylgruppe, denn Aethyalkohol besitzt eine antagonistische Wirkung gegen Formaldehydcyanhydrin.

Auf welche Weise auch diese Wirkung des Alkohols zu erklären ist, so bleibt doch die Tatsache interessant und wichtig, das Alkohol die Tiere gegen tötliche Dosen solcher Gifte wie Acetonitril und Formaldehydcyanhydrin schützt Vielleicht wird man finden, dass Alkohol in Krankheitsfällen, bei denen Aerzte seit langer Zeit ihm einen günstigen Einfluss zugeschrieben haben, eine ähnliche Wirkung besitzt.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat EHRLICH. auf dessen Anregung diese Versuche unternommen und in dessen Institut sie ausgeführt worden sind, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Anhang.

TOXICITÄT DES AETHYLCARBYLAMINS.

Da dié Angaben über die Toxicität der Carbylamine sehr widersprechend sind(1), werden vielleicht die Resultate der folgenden Versuche mit Aethylcarbylamin von Interesse sein. Die Versuche wurden an weissen Mäusen angestellt; das Aethylcarbylamin wurde subcutan, in stark verdünnter Alkohollösung (1 bis 2 $^0/_0$) eingespritzt.

AETHYLCARBYLAMIN.

	Gewicht der Maus in gr.	Aethylcarbylamin in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
28. XII.	20,9	0,42	0,02	—
28. XII.	12,2	0,49	0,04	—
30. XII.	14,82	0,52	0,035	—
29. XII.	12,45	0,50	0,04	+
29. XII.	18,00	0,90	0,05	+ 2 Stunden
29, XII.	13,9	0,97	0,07	+ 35 Minuten

Die tötliche Dosis des Aethylcarbylamins beträgt für Mäuse also ungefähr 0,04 mgr. pro Gramm Tier, d. h. sie ist 8 Mal grösser als die der Blausäure.

(1) Siehe z. B. KUNKEL : Handbuch der Toxicologie, p. 515.

Dass die Wirkung des Aethylcarbylamins eine andere ist als die des Acetonitrils, geht unter andern aus der Tatsache hervor, dass thioschwefelsaures Natrium und Alkohol keine antagonistische Wirkung gegen dasselbe haben; im Gegenteil wird die Giftigkeit des Carbylamins erheblich erhöht durch kleine Gaben Alkohol, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

AETHYLCARBYLAMIN UND ALKOHOL.

Tötliche Dosis des Aethylcarbylamins : 0,04 mgr. pro Gramm Tier.
» » » 20 % Alkohol : 0,07 c.c. » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Aethylcarbylamin in mgr.		Alkohol (20 %) in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. XII. 11 h. 05' 11 h. 12'	1,17	0,17	0,01	0,17	0,01	—
1. I. 11 h. 01' 11 h. 11'	14,85	0,149	0,01	0,297	0,02	—
30. XII. 11 h. 09' 11 h. 19'	14,6	0,146	0,01	0,438	0,03	+ 2—18 Stunden
2. I. 12 h. 01' 12 h. 11'	23,2	0,232	0,01	0,696	0,03	+ ca. 3 1/2 Stunden
29. XII. 1 h. 1 h. 09'	14,35	0,431	0,03	0,431	0,03	+
29. XII. 11 h. 55' 12 h. 08'	14,35	0,855	0,06	0,428	0,03	+ 1 Stunde

Die tötliche Dosis von 20 %igem Alkohol ist 0,07 c.c. pro Gramm Maus. Man sieht daher aus diesen Versuchen, dass weniger als die Hälfte einer tötlichen Dosis des Alkohols plus ein Viertel der tötlichen Dosis des Aethylcarbylamins zum Tode führen; d. h. die Toxicität der beiden Substanzen, kurze Zeit nacheinander eingespritzt, ist grösser als einer einfachen Summation entsprechen würde. Ob der Alkohol einen Einfluss auf die Löslichkeit des Carbylamins in lebenswichtigen Organen übt, oder ob er die Schutzvorrichtung des Organismus dem Aethylcarbylamin gegenüber schädigt, lässt sich vorläufig nicht entscheiden.

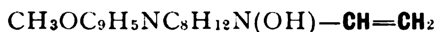
Aus dem königl. Institut für experiment. Therapie in Frankfurt a/M.
Direktor : Geh. Medicinalrat Professor Dr P. Ehrlich.

Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate[1]

von

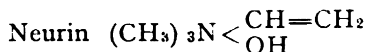
REID HUNT,
Pharmacologist, Hygienic Laboratory, Public Health and Marine Hospital Service, Washington, U. S. A.

Das Chinin-Molekül besitzt, nach der allgemein anerkannten Behauptung Skraup's eine Seitenkette, in welcher eine Vinylgruppe enthalten ist. Dies ist aus der folgenden Formel ersichtlich :

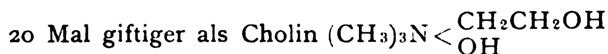


$$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)-\mathbf{CH{=}CH_2}$$

Soweit mir bekannt, liegen bisher keine Versuche darüber vor, ob das Vorhandensein dieser Gruppe für die Toxicität oder die pharmakologische Wirkung des Chinins eine besondere Bedeutung hat. Andere Verbindungen, in welchen eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen vorhanden ist, haben die Toxikologen seit längerer Zeit interessiert, weil manche solcher Verbindungen sehr giftig sind; z. B. ist Allylalkohol ($CH_2 = CH - CH_2OH$) 50 Mal giftiger als Propylalkohol ($CH_3-CH_2-CH_2OH$);



$$\text{Neurin}\ (CH_3)_3N<\begin{matrix}CH{=}CH_2\\OH\end{matrix}$$



$$\text{20 Mal giftiger als Cholin}\ (CH_3)_3N<\begin{matrix}CH_2CH_2OH\\OH\end{matrix}$$

Hiernach war anzunehmen, dass eine nähere Untersuchung von Chinin-Derivaten, in welchen die Doppelbindung aufgehoben war,

---

(1) Diese Versuche wurden mit der Unterstützung des Rockefeller Institute for Medical Research ausgeführt.

theoretisches und vielleicht auch praktisches Interesse bieten würde. — Durch Sprengung der Doppelbindung im Vinylradical mittels Addition geeigneter Gruppen wäre es vielleicht möglich, Verbindungen herzustellen, welche einerseits die specifische Wirkung des Chinins, auf Malaria-Parasiten beibehielten, andererseits frei sind von einigen dem Chinin anhaftenden nachteiligen Eigenschaften. Oder vielleicht würden sich auch Chinin-Derivate ergeben, welche in Bezug auf ihre Verwendbarkeit ein weiteres Feld bieten — z. B. solche, die als Heilmittel bei andern durch Protozoen verursachten Krankheiten eine ähnliche Wirkung haben, wie das Chinin bei Malaria.

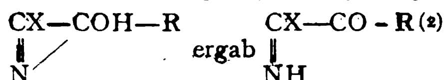
Ich folgte daher gerne der Anregung des Herrn Geheimrat EHRLICH, die Toxicität einiger Chinin-Derivate, in denen die Vinyl-Doppelbindung gesprengt war, einer näheren Untersuchung zu unterziehen(1). Versuche wurden mit folgenden Verbindungen gemacht :


Hydrochinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)CH_2—CH_3$


Oxyhydrochinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)CHOH—CH_3$


Hydrochlorchinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)CHCl—CH_3$

Ferner wurden einige Versuche gemacht mit Cinchotoxin, einer von Cinchonin ($C_9H_6NC_8H_{12}N(OH)—CH=CH_2$) erhaltenen Base, in welcher zwar die Vinylgruppe noch enthalten ist, in der man aber annimmt, dass die Hydroxylgruppe in eine Ketongruppe übergegangen ist :



Die Toxicität dieser Verbindungen wurde an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und gewissen Infusorien geprüft.

I. — Experimente an Mäusen.

Bei diesen Experimenten wurde die tötliche Dosis durch Subcutaninjection zuerst bestimmt.

Merkbar beeinflusst wurden die Resultate dieser Versuche durch die Temperatur, derart, dass sonst nicht tötliche Dosen der zu den Versuchen verwandten Präparate an kalten Tagen tötlich waren und die damit behandelten Tiere starben. Des Vergleiches halber wurden alle in den nachfolgenden Tabellen beschriebenen Experimente an ein und demselben Tage vorgenommen.

---

(1) Diese Derivate wurden hergestellt und uns freundlichst überlassen von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co, Frankfurt a/M.

(2) Conf. FRÄNKEL : Die Arzneimittelsynthese, p. 164.

TABELLE I.

Chinin. hydrochloricum (subcutan). Weisse Mäuse.

	Gewicht der Mäuse in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	Chinin hydrochloricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
7. VIII.	18,35	4,59	0,250	—
Temp.:	19,68	5,62	0,286	—
17°5 R	20,04	6,68	0,333	+ 2 1/2—3 Stunden
	17,9	5,97	0,333	—
	18,7	6,8	0,366	—
	21,45	7,8	0,366	—
	19,68	7 87	0,400	+ 5 3/4 Stunden
	20,18	8,97	0,444	+ 9—20 Stunden
	22,8	11,4	0,500	+ 8 Stunden
	29,55	14,78	0,500	+ 10—20 Stunden

Hydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	Hydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
18,28	4,57	0,250	—
20,03	5,72	0,286	—
22,03	7,34	0,33	+ 7—19 Stunden
15,62	5.21	0,33	+ 6 Stunden
21,64	8,66	0,40	+ 1 Stunde
21,68	10,84	0,50	+ 6 Stunden

Oxyhydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Oxyhydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	Oxyhydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
18,15	4,54	0,25	—
19,53	5,58	0,286	—
21,1	7,03	0,33	+ 2 1/2—4 Stunden
16,15	5,38	0,33	+ 2 3/4 Stunden
21,60	8,64	0,4	+ 2 3/4 Stunden
25,16	12,53	0,5	+ 45 Minuten

TABELLE I (*Fortsetzung*).

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochlorchinin in mgr. pro Tier	Hydrochlorchinin in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
17,35	6,92	0,40	—
18,6	8,27	0,44	—
20,9	10,45	0,50	—
20,63	11,40	0,57	—
19,86	11,35	0,57	—
20,1	13,60	0,67	—
24,5	19,6	0,80	+ zwischen 5 Min. u. 3 St.
22,38	17,9	0,80	—
23,40	23,4	1	+ 2 1/2 Stunden

Cinchotoxin bitartaricum.

Gewicht der Maus in gr.	Cinchotoxin bitartaricum in mgr. pro Tier	Cinchotoxin bitartaricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
14,40	3,38	0,235	—
29,62	5,155	0,25	—
15,6	4,16	0,266	+ 1/2—1 1/2 St.
15,9	4,54	0,286	—
16,7	4,80	0,286	—
19,55	6,01	0,31	+ 25 Minuten
20,55	6,85	0,333	+ 40 »
23,45	8,52	0,366	+ 15 »

TABELLE II.

Chinin. hydrochloricum.

	Gewicht der Maus in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	Chinin hydrochloricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
26. IX.	16,06	5,5	0,34	—
Temp. :	14,7	5,3	0,36	+ 2—20 Stunden
16° R	15,38	5,8	0,38	+ 5—15 »
	13,94	5,6	0,4	+ 5—15 »
	18,02	7,2	0,42	+ 5—15 »

Hydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	Hydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
17,4	5,2	0,3	—
16,9	5,4	0,32	+ 4 Stunden
11,4	3,9	0,34	—

TABELLE II *(Fortsetzung)*.

Oxyhydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Oxyhydrochinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
16,95	5,08	0,3	—
17,7	5,7	0,32	—
19,65	6,7	0,34	+ 3 1/2 Stunden

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in mgr. pro Tier	pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
12,98	9,1	0,7	—
16	12,1	0,75	+ 2—20 Stunden
12,55	10	0,8	+ 5 Stunden
16,28	13,84	0,85	—
13,15	11,8	0,9	—
16,86	16,0	0,95	+ 2—20 Stunden
16,7	16,7	1	+ 2 1/2 »
15	16,5	1,1	+ 5—15 »

Die tötlichen Dosen waren demnach folgende :

Chinin. hydrochloricum	ca. 0,37	mgr.	per	gr.	Tiergewicht
Hydrochinin. hydrochloricum	» 0,33	»	»	»	»
Oxyhydrochinin. hydrochlorchinin	» 0,33	»	»	»	»
Hydrochlorchinin. hydrochloricum	» 0,81	»	»	»	»
Cinchotoxin bitartaricum	» 0,31	»	»	»	»

Aehnliche Resultate wurden in einer Reihe von Versuchen an grauen Mäusen erhalten.

Die stärkere Giftigkeit des Chinins für Mäuse geht auch aus Fütterungsversuchen (nach EHRLICH's Cakes Methode) hervor :

12. I. Weisse Maus bekam 50 mgr. Chinin. hydrochloricum, am 13. 100 mgr., am 14. tot.

4. I. Weisse Maus bekam 50 mgr. Chinin. hydrochloricum, am 5. 100 mgr., am 6. 100 mgr., am 7. tot.

15. I. Graue Maus bekam 100 mgr. jeden Tag an 3 Tagen, am 4. Tage tot.

Dagegen wurden auch wieder Mäuse mit Hydrochlorchinin hydrochloricum in täglichen Dosen von 100 mgr. zwei Wochen lang gefüttert, ohne irgend welche Symptome aufzuweisen.

Aus obigen Experimenten folgt, dass die Vinylgruppe nur geringen Einfluss auf die Toxicität des Chininmoleküls besitzt; in einigen Fällen, wo diese Vinylverbindung aufgehoben war, war die Toxicität eine nur wenig gesteigerte, während dieselbe in einem Falle (Hydrochlorchinin) bedeutend reduziert war.

Besonders interessant ist der Einfluss der Addition eines Moleküls Chlorwasserstoff auf die Toxicität der Verbindung; das Hydrochlorchinin wirkt kaum halb so toxisch auf Mäuse wie das Chinin. Ein ähnlicher Unterschied in der Toxicität wurde für Meerschweinchen und Kaninchen konstatiert, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

II. — Experimente an Meerschweinchen.

Zu diesen Versuchen wurde das Chinin resp. Hydrochlorchinin per os eingeführt; die Resultate sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen:

TABELLE III.

Chinin hydrochloricum. — Meerschweinchen.

	Gewicht der Meerschweinchen in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
5. I.	0 5	0,075	0,15	—
9. I.	0,53	0,10	0,2	—
4. I.	0,44	0,132	0,3	+ 4—5 Stunden
2. I.	0,44	0,31	0,7	+ 6 »
31. XII.	0,39	0,585	1,5	+ 30 Minuten

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

	Gewicht der Meerschweinchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
9. I.	0,375	0,045	0,2	—
18. I.	0,56	0,14	0,25	—
19. I.	0,58	0,17	0,3	—
20. I.	0,53	0,21	0,4	—
21. I.	0,4	0,2	0,5	+ 7 bis 19 Stunden

III. — Experimente an Kaninchen.

Das Chinin resp. Hydrochlorchinin wurde den Tieren in einigen Versuchen subcutan, in andern per os dargereicht.

TABELLE IV.

Chinin hydrochloricum (per Os.) — **Kaninchen.**

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Chinin. hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
4. I.	1,89	0,95	0,5	—
5. I.	1,61	1 0	0,62	—
2. I.	1,38	1,1	0,8	+ 7—19 Stunden
31. XII.	1,78	3,56	2	+ 30 Minuten

Hydrochlorchinin hydrochloricum (per Os.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
4. I.	1,58	0,63	0,4	—
2. I.	1,08	0,86	0,8	—

Chinin hydrochloricum (Subcutan.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Chinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
5. I.	1,89	0,38	0,2	—
8. I.	1,85	0,46	0,25	+ ca. 2 Stunden

Hydrochlorchinin hydrochloricum (Subcutan.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
18. I.	1,49	0,3	0,2	—
19. I.	1,43	0,36	o 25	—
20. I.	1,57	0,47	0,3	—
20. I.	0.93	0,33	0,35	+ ca. 4 Stunden

IV. — Experimente an Infusorien.

Die Toxicität der erwähnten Chinin-Derivate wurde auch an Infusorien geprüft, wie sie in gewöhnlichem Heu-Infus gefunden werden(1).

Die Verdünnungen, in welchen die Tierchen durch die verschiedenen

(1) Einige der Experimente wurden in Johns Hopkins University, Baltimore, vorgenommen, andere in Frankfurt ausgeführt. Die verschiedenen Infusorienarten wurden nicht näher bestimmt, doch fanden sich unter ihnen viele Cercobodo-Flagellaten, die sich durch Geisseln fortbewegen, daneben aber auch amoeboide Bewegungen zeigen.

Derivate getötet wurden, variierten mit dem Alter des Infuses; bei einem 3 Tage alten Infus z. B. starben die Tierchen schon in einer schwächeren Lösung, als dies bei einem 5 oder 6 Tage alten Infus der Fall war. Die relative Toxicität der verschiedenen Derivate hingegen blieb die gleiche.

Einige der Experimente lasse ich nachstehend folgen, und zwar ist die Stärke der toxischen Wirkung durch Kreuze bezeichnet : 4 Kreuze bedeuten, dass sämtliche Tierchen getötet wurden, 2 Kreuze, dass etwa die Hälfte starb u. s. w.

TABELLE V.

Stärke der Lösung	Chinin. hydrochloricum		Hydrochinin. hydrochloricum		Oxyhydrochinin. hydrochloricum		Hydrochlorchinin. hydrochloricum		Chinchotoxin bitartaricum	
	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.
2000	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
3000	++++	++++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++	++
4000	+++	++++	++	++	+	++	+++	++++	+	++
5000	++	++	+	+	+	+	+++	++++	o	+
6000	+	+	o	?	+	+	+++	++++	o	+
8000	?	o	o	o	?	o	+++	++	o	o
10000	?	o	o	o	o	o	++	+	o	o
12000	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
16000	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Controlle	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

TABELLE VI.

Stärke der Lösung	Chinin hydrochloricum nach 17 Stunden	Hydrochlorchinin hydrochloricum nach 17 Stunden
2000	++++	++++
4000	++++	++++
8000	+	++++
16000	?	+++
32000	o	fast unbeweglich
Controlle	o	o

Aehnliche Resultate erhielten wir bei einer ganzen Reihe von Experimenten und in allen übereinstimmend fanden wir, dass Hydrochinin und Oxyhydrochinin auf die Tierchen eine geringere toxische Wirkung ausüben, wie das Chinin selbst, während Hydrochlorchinin sich als bedeutend toxischer erweist.

Die angeführten Experimente zeigen :

1) Dass die Vinylgruppe im Chininmolekül ohne besondere Bedeutung ist, soweit es sich um die Toxicität dieser Substanz gegenüber Säugetieren und gewissen Infusorienarten handelt.

2) Dass durch Addition von Chlorwasserstoff die Toxicität gegenüber Säugetieren veringert, gegenüber gewissen Infusorien hingegen erhöht wird — Eigenschaften, die in therapeutischer Hinsicht vielleicht von Wert sein können.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

VOLUME XIII

avec 30 figures intercalées dans le texte, 15 graphiques et 2 planches

BRUXELLES
H. LAMERTIN, Éditeur,
20, rue du Marché-au-Bois.

PARIS
O. DOIN, Éditeur,
8, place de l'Odéon.

1904.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XIII.

WILHELM STERNBERG : Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés, p. 1.

F. A. FODERÁ : Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, p. 25.

E. IMPENS : Sur le sort de l'alcool trichlorisopropylique dans l'organisme, p. 39.

V. NEUJEAN : Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline (8 graphiques), p. 45.

ANT. HOUGARDY : Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline, p. 91.

E. HÉDON ET C. FLEIG : Chloralose et inhibition (7 fig.), p. 109.

HENRI KUCHARZEWSKI : Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval, p. 117.

F. A. FODERÁ E G. MEI GENTILUCCI : Funzione antidotica dell'Ossigeno, p. 143.

ZOLTÁN DE VÁMOSSY : Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons, p. 155.

H. KIONKA : Die Wirkung des Baldrians, p. 215.

J. LESAGE : Recherches expérimentales sur l'adrénaline (9 fig.), p. 245.

VÁCLAV PLAVEC : Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins, p. 275.

H. DE WAELE ET E. SUGG : Etude sur la Variole et la Vaccine, p. 295.

L. DE BUSSCHER : Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 309.

MARTIN KOCHMANN : Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz (12 Fig.), p. 329.

J. F. HEYMANS ET M. KOCHMANN : Une nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le cœur isolé de mammifère (4 fig.), p. 379.

PAUL MASOIN : Nouvelles recherches chimiques sur l'épilepsie, (7 graphiques et 1 planche), p. 387.

E. FREY : Ueber die Wirkung einiger gechlorter Alkohole, p 443.

J. F. HEYMANS : Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale (1 planche), p. 469.

JULIUS POHL : Wirkungen einiger Papaverinderivate (1 Kurve), p. 479.

Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés

PAR

Dr MED. WILHELM STERNBERG,
Berlin.

Lorsque l'on rassemble toutes les combinaisons chimiques, capables d'exciter le sens du goût, on est surpris de remarquer qu'il n'y a que trois séries de combinaisons douces. Mais on est encore plus étonné de voir qu'il n'y a justement que le même nombre de séries de substances amères. Toutefois, ce qui est vraiment le plus curieux, c'est que parmi toutes les qualités du sens du goût, c'est celle du doux qui a le moins de représentants, confirmant la doctrine qu'a émise le philosophe pessimiste SCHOPENHAUER, lorsqu'il a dit, qu'il y a beaucoup plus d'amertumes que de douceurs dans le monde. Mais c'est pour cela, qu'entre toutes les qualités gustatives c'est précisément celle-là, qui sera pour celui qui essaye de rechercher les raisons produisant surtout le goût, la plus féconde et celle qui donnera le plus de satisfaction.

Les trois séries des corps sucrés ont une propriété caractéristique en général. Cette particularité est la nature double(1), qui est commune à toutes les combinaisons douces. C'est pourquoi j'ai pensé avoir trouvé le principe contenu dans cette nature double, d'où provient le goût doux. Car si cette nature double est transformée, le goût doux s'atténue et disparait. C'est qu'ensuite le goût doux est transformé en un goût tout-à-fait opposé :

(1) Archiv f. Physiol. v. ENGELMANN, 1898.

le goût amer, ou le goût est absolument anéanti, et la molécule devient insipide. Les recherches, quand l'un ou l'autre de ces cas se produit, m'ont amené à conclure, — au moins quant à la première série des corps doux, quant aux substances inorganiques, — que la nature double est bien une condition, mais pas l'unique(1), pour produire le goût doux. Pour cela il faut exiger encore une seconde condition.

Il s'agit de rechercher, si une seconde condition aussi est nécessaire pour la seconde série des corps doux, pour les combinaisons organiques, comme il en est pour les matières inorganiques; et puis, si cette condition est la même que celle, qui se trouve réalisée dans la première série des corps doux.

En général tous les alcools sans exception possèdent la nature double, résultant du concours des radicaux alcooliques (Alcyl-C_nH_m—) et hydroxyliques (OH Hydroxyl—). Mais le goût doux est malgré cela limité exclusivement à certains groupes d'alcools, qui ont reçu le nom de « glycols » et de « sucres », à cause de cette propriété. Car les alcools monoatomiques montrent, justement comme ceux-là, aussi la nature double, qui leur permet de fonctionner non seulement comme base, mais encore comme acide en même temps. Cependant, si solubles qu'ils soient, ils ne sont pas de goût doux, mais ils sont même insipides. D'autre part, par un petit changement dans la molécule des sucres, changement qui cependant leur laisse encore la nature d'alcools, le goût doux des sucres est transformé en amer, comme dans les « saccharates », « glycosides », « substances amères ».

La dénomination de « substances amères »(2) pourrait faire croire que la différence principale dans la composition chimique de ces corps est considérable; de même que le nom de « saccharates » et de « glycosides » ne laisse pas présumer leur goût amer.

Puis ce fait, que même tous les « glycols » n'ont pas le goût doux, mais contiennent aussi des substances d'un goût amer, enfin la constatation, qu'il y a même parmi les sucres, substances adoucissantes par excellence, quelques uns de goût amer, ce sont ces divers points, qui nous invitent à examiner :

Quelle est la nouvelle condition qu'il faut encore ajouter à celle déjà requise, pour produire le goût doux?

Pour notre étude il est bon de considérer à part les alcools monoato-

(1) Archiv f. Physiologie, v. ENGELMANN, 1903.

(2) Une classe de matières à constitution inconnue.

miques, diatomiques, polyatomiques et pleistatomiques. Il serait convenable d'examiner d'abord le goût des alcools monoatomiques, puis celui des alcools pleistatomiques, enfin celui des alcools diatomiques, des glycols, parce que ces groupes ont une position spéciale, pour terminer par l'examen des derniers alcools polyatomiques. Il est inutile de comparer pour le moment l'intensité de la douceur, comme l'a fait MÜSSLE (1).

A) Les alcools monoatomiques.

Les alcools monoatomiques sont insipides. Que l'alcool soit primaire, secondaire ou tertiaire, cela n'a aucune influence. Il est indifférent que la chaîne des carbures d'hydrogène soit fermée ou ouverte.

Ce qui est réellement digne d'être remarqué pour la physiologie des sens, c'est que : Autant cette isomérie change les propriétés chimiques et physiques, par conséquent aussi les influences sur nos sens physiques, autant elle est peu influente sur notre sens chimique. Ce serait tout au plus le sens de la vue, qui entrerait en cause. Mais le sens du goût n'est pas atteint par cette isomérie, comme dans beaucoup d'autres cas non plus, par exemple le cas de stéréo-isomérie.

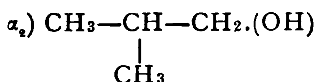
I. L'alcool méthylique $CH_3.(OH)$ (méthanol) est un liquide incolore, d'une odeur agréable et éthérée. L'odeur désagréable de l'alcool méthylique brut est due à des impuretés.

II. L'alcool éthylique (éthanol), l'esprit de vin $C_2H_5.(OH)$, qui a été nommé « alcool » déjà au XVIe siècle, est un liquide incolore, d'une odeur faible, mais agréable.

III. Des alcools propyliques, l'alcool propylique (propanol) $C_2H_5-CH_2.(OH)$ est un liquide doué d'une odeur agréable. L'alcool propylique secondaire (propanol$_2$) $CH_3-CH.(OH)-CH_3$ n'est pas doué de saveur.

IV. Des alcools butyliques, aucun ne possède de saveur,

α) ni $C_3H_7-CH_2.(OH)$ l'alcool butylique (butanol), ni l'alcool primaire isomère



l'alcool isobutylique,

β) ni (méthyl$_2$ propanol$_1$) l'alcool butylique secondaire (butanol$_2$)



γ) ni l'alcool butylique tertiaire $(CH_3)_3 \equiv COH$.

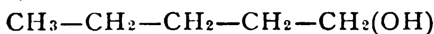
(1) HEINRICH MÜSSLE aus Sasbach (Baden) 1891 Würzburg. Doctor Dissertation. *Vergleichende Geschmacksprüfung zwischen Alcoholen, Glycosen und Saccharosen.*

V. Les alcools amyliques.

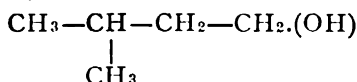
a) Les alcools primaires, $C_4H_9—CH_2.(OH)$ pentanols.

La théorie permet de prévoir quatre alcools amyliques primaires qui sont tous connus.

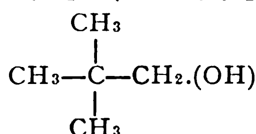
1) L'alcool amylique primaire normal (pentanol$_1$)



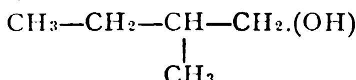
2) Méthyl$_2$ butanol$_4$



3) L'alcool triméthyléthylique (diméthyl$_1$, propanol$_1$)

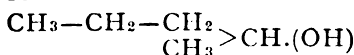


4) L'alcool amylique actif (méthyl$_2$, butanol$_1$)

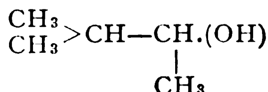


b) Les alcools amyliques secondaires. On n'en connait que trois.

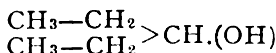
1) Le méthyl propylcarbinol



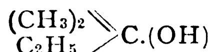
2) Le méthyl$_1$ propylcarbinol



3) Le diéthyl carbinol

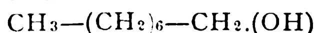


c) L'alcool amylique tertiaire (diméthyl carbinol)



Parmi tous ces alcools et parmi tous leurs homologues, il n'y en a pas un qui soit doué d'une qualité de goût. Nous rencontrons en apparence une unique exception.

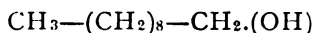
VIII. L'alcool caprylique normal ou octylique (octanol)



est un liquide « d'une odeur douceâtre », comme l'a dit KRAFFT (1).

(1) Prof. F. KRAFFT, Heidelberg : « *Octylalcohol ist eine Flüssigkeit vom süsslich fettigem Geruch. Decylalcohol ein intensiv süsslich riechendes Liquidum von unangenehmen Nachgeschmack.* »

X. De même l'alcool décylique normal, dont KRAFFT a fait la synthèse,


$CH_3-(CH_2)_8-CH_2.(OH)$

est un liquide « d'une odeur extrêmement douceâtre », comme l'a dit le même auteur.

C'est pour cela que j'ai examiné le goût de l'alcool caprylique normal et celui de l'alcool caprylique secondaire. Le goût de ces deux alcools(1) n'est en tout cas pas doux. En ce qui concerne le goût de l'alcool décylique, je me suis adressé à Monsieur le professeur KRAFFT à Heidelberg(2), qui a eu la bonté de me renseigner. Je me sers de l'occasion, qui se présente, pour l'en remercier.

Autant frappante est la ressemblance des propriétés chimiques des corps de cette famille, autant différentes sont leurs propriétés physiques et leur propriété physiologique, c'est-à-dire, quant à la possibilité d'irriter les sens. C'est justement indifférent pour le caractère chimique, si la chaîne de carbone est longue ou courte; car la propriété chimique est déjà déterminée par l'unique groupement OH hydroxylique. Mais d'autre part c'est précisément la longueur de la chaîne des hydrocarbures, au moins la relation entre la longueur et le nombre des groupements hydroxyliques, qui décide et de leurs propriétés physiques et de leurs effets sur nos sens.

Pareillement les alcools dérivés des carbures non saturés C_nH_{2n} et C_nH_{2n-2} ont une odeur, mais pas encore de saveur.

L'alcool allylique (propénol) $CH_2=CH-CH_2.(OH)$ est un liquide incolore, doué d'une odeur d'ail.

De même les alcools monoatomiques des carbures cycliques sont doués de l'odeur, mais pas de la saveur : Le phénol $C_6H_5.(OH)$ est incolore, ou plus ou moins rougeâtre, d'une odeur empyreumatique spéciale et d'une saveur brûlante(3).

C'est précisément pour cela que ces carbures cycliques sont nommés en général la série aromatique, à cause de l'odeur vive et caractéristique de quelques-uns des principaux composés de cette série.

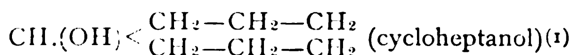
---

(1) KAHLBAUM : Berlin. S. O.

(2) F. KRAFFT, Heidelberg, 22. November 1901 : « Beim normalen Decylalcohol gab ich an : intensiv süsslich riechendes Liquidum von unangenehmem Nachgeschmack, (in der Original-Mitteilung heisst es: besitzt einen unangenehmen Nachgeschmack) doch ist dies Präparat teils verarbeitet, teils verschenkt. Die Frage ist auch, wie sich die Körper in Lösungen verhalten. »

(3) $C_{10}H_7.OH$. Le naphtol α est un corps incolore, d'une odeur rappelant celle du phénol, de saveur piquante. Le naphtol β est une combinaison incolore, d'odeur légèrement nauséeuse de phénol, de saveur brûlante.

Cependant on ne doit pas passer sous silence le



$$CH.(OH)<\begin{matrix}CH_2-CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2-CH_2\end{matrix}$$ (cycloheptanol)(1)

qui a un goût amer.

De même les aldéhydes primaires et les aldéhydes secondaires ou cétones peuvent bien exciter l'odorat, mais pas encore le goût.

L'aldéhyde formique ou méthylique $H-COH$ (méthanal) présente l'odeur des aldéhydes au degré le plus pur.

L'aldéhyde éthylique (éthanal) CH_3-COH est un liquide incolore, d'une odeur forte et suffocante, et quoiqu'il soit soluble dans l'eau, il est tout-à-fait insipide.

Quant à la série acrylique, l'aldéhyde allylique ou acroléine



$$CH_2=CH-COH$$

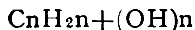
est un liquide d'une odeur pénétrante, âcre et appelé justement pour cela acroléine (acer, olere).

Les autres aldéhydes ont aussi une odeur, mais pas de saveur, de même les aldéhydes de la série aromatique.

Comme il arrive si souvent, dans ces cas aussi l'odeur et la saveur s'excluent l'une l'autre. On peut faire la même constatation au sujet des alcools pleistatomiques. Car ceux-ci sont tous inodores, mais aucun n'est insipide, et leur goût est invariablement doux.

C'est KAHLENBERG (2), qui dit : « The alcohols having but one hydroxylgroup, possess taste and also a very strong odor. As it is extremely difficult to exclude the smell of these substances while tasting them, nothing was done with them experimentally. »

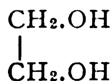
C) Les alcools pleistatomiques.



$$C_nH_{2n}+(OH)_n$$

sont ceux qui possèdent le plus grand nombre de groupements hydroxyliques à la condition que chaque atome de carbone ne l'ait qu'une fois. Il s'en suit que le premier alcool de cette famille ne peut se trouver que dans le second groupe, le groupe de l'éthane (CH_3-CH_3).

Le premier alcool de ce groupe est l'alcool double, l'alcool diatomique



$$\begin{matrix}CH_2.OH\\|\\CH_2.OH\end{matrix}$$

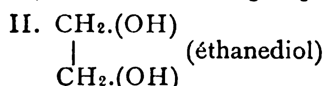
---

(1) Cycloheptanol (Suberylalcohol, Suberol) « brennend bitter ».

(2) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the university of Wisconsin, p. 227, 1898.

Tous ces alcools pleistatomiques, sans exception, ont le goût doux.

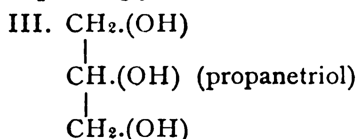
1) Le premier alcool, celui du second groupe, glycol ou éthylglycol



II. $CH_2.(OH)$ | $CH_2.(OH)$ (éthanediol)

doit son nom justement à la propriété de sa saveur. C'est un liquide incolore, inodore, d'une saveur sucrée.

2) L'alcool triatomique, la glycérine



III. $CH_2.(OH)$ | $CH.(OH)$ (propanetriol) | $CH_2.(OH)$

est un liquide incolore, de saveur sucrée.

Les alcools mono- et polyatomiques.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
$CH_3.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$
	$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
		$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
			$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
				$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
					$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
						$CH_2.OH$	$CH.OH$	$CH.OH$
							$CH_2.OH$	$CH.OH$
								$CH_2.OH$
				Pentites	Hexites	Heptites	Octites	Nonites

3) L'alcool tétratomique est



IV. $C_4H_6.(OH)_4$

l'érythrite (butanetétrol), qui a le goût doux.

Plus la chaîne devient longue, plus cette propriété s'accentue en général. La douceur augmente d'autant plus que la chaîne de carbone pourra fixer plus facilement les groupements hydroxyliques (OH) dans le cas le plus simple possible. Les corps sucrés naturels, les sucres, semblent devoir leur goût doux aussi à cette augmentation de groupements hydroxyliques.

4) Les alcools pentatomiques



V. $C_5H_7.(OH)_5$

les pentites, les diverses formes stéréo-isomères, d—→ et l— ←, l'arabite

(pentanepentol) la xylite et l'adonite, tous ces alcools ont le goût doux.

5) De même tous les alcools hexatomiques, les hexites


VI. $C_6H_8(OH)_6$

la mannite, la forme (droite) dextrogyre (hexanehexol)

α) → d-mannite,

β) la forme (gauche) lévogyre, ← l-mannite

γ) la forme inactive → ← i-mannite

la dulcite, la sorbite, la tallite, ont le goût doux, sans aucune exception.

Cependant KAHLENBERG(1) dit : « The taste of a sample of a dulcite was pronounced to be nil even in the strongest solutions, white isodulcite and sorbite were found to be slighty sweet. »

Le même auteur dit encore : « Great interest attaches to the polyatomic alcohols Of these ethylene-glycol having two hydroxyl groups and glycerin with three hydroxyl groups have a sweet taste that can reality be detected in strong solutions. Erythrite with four hydroxyl groups and mannite with six are practically tasteless; only in very strong solutions were these substances found to be sweet. »

Mais il est certain que la dulcite possède un goût doux.

6) L'alcool heptatomique


VII. $C_7H_9(OH)_7$

la perséite a un goût doux.

7) 8) Les alcools octatomiques et nonatomiques

VIII. Mannooctite, et

IX. Mannononite,

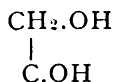
qui ont été obtenus par E. FISCHER, ont le même goût.

Quant à l'isomérie dans l'espace de ces corps, elle n'amène aucun changement dans la qualité du goût. Ce qui est frappant, c'est que non seulement les formes enantiomorphes ne changent pas le goût doux, mais encore la forme inactive ou racémique le garde. Même toute la série des divers groupes stéréo-isomères conserve encore le goût doux, tandis que toutes les autres qualités sont absolument transformées.

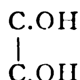
Les corps adoucissants κατ'έξοχην, les matières sucrées naturelles, c'est-à-dire les sucres ordinaires, représentent les premiers produits d'oxydation de ces alcools doux pleistatomiques, ils sont au sujet de leur composition chimique à la fois alcools et aldéhydes, ou alcools et cétones. Les premiers sont des aldoses, les autres des cétoses. Par suite le premier

(1) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the University of Wisconsin. 1898, p. 27.

sucre, le plus simple, ne peut appartenir qu'à la seconde série, comme étant le premier produit du glycol diatomique. C'est l'aldéhyde glycolique



On ne sait pas si dans l'aldéhyde diatomique, glyoxal,



le goût doux se manifeste déjà.

Comme les monosaccharides $C_6H_{12}O_6$, de même les hexobioses ou saccharoses, disaccharides $C_{12}H_{22}O_{11}$, ont le goût doux, tandis que les hexotrioses $C_{18}H_{32}O_{16}$ et les polyglycosides $(C_6H_{10}O_5)n$ perdent le goût doux. Par contre les méthyl-glycosides gardent encore le goût doux.

Quant à la stéréo-isomérie dans ces corps, elle ne change absolument pas la qualité du goût, tandis qu'elle transforme toutes les autres. Les deux formes, la dextrogyre (→ d-) et la lévogyre (l- ←) possèdent toujours le goût doux en commun, même les combinaisons inactives racémiques (→ ← i-) gardent encore le goût doux. Même, tous les groupes stéréo-isomères d'une série ne perdent pas la qualité douce du goût.

Il n'y a qu'une seule exception, le rhamnose. Ce sucre réunit les deux qualités du goût, la douce et l'amère. Il transmet ce goût amer particulier à tous ses dérivés. Par conséquent, il faut examiner cette exception et essayer d'en donner une raison. Mais nous avons déjà rencontré une exception, le d-mannose(1), dont le goût a été déclaré amer. Jusqu'à présent on est même parti de cette constation pour émettre l'hypothèse(2) que la modalité du goût ne résulte pas absolument de la composition chimique de la matière. Car si cette hypothèse n'était pas correcte, une seule qualité du goût devrait mettre en relation au moins tous les corps sucrés par excellence, tous les sucres ordinaires.

Alberda van Ekenstein(3) avait le premier obtenu le d-mannose cristallisé et il dit, qu'il avait un goût amer(4). Plus tard C. Neuberg et

(1) Ztschr. f. physikal. Chemie, 1898, Höber, 1902.

(2) Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin. IV. Sitzung, 5. XII. 1902.

(3) W. Alberda van Ekenstein : *Sur le d-mannose cristallisé.* Recueil des travaux chimiques d. P. B. Tome XIV et XV, p. 222.

(4) « Le sucre a un goût assez amer ; il en est de même d'un échantillon préparé par transformation de la d-glucose », p. 222.

MAYER (1) l'ont obtenu cristallisé par une autre méthode. Les recherches, que nous avons faites au sujet de sa saveur, ont montré que le goût amer diminue, tandis que le goût doux augmente, en raison directe du nombre de cristallisations successives qu'a subies le sucre. Moins le sucre obtenu possède d'impuretés, plus le goût doux est exempt d'un arrière-goût amer. Par conséquent le goût amer résulte uniquement des impuretés, qui étaient contenues dans ce corps.

Il n'est pas inutile d'examiner si le goût amer du rhamnose ne peut pas être expliqué de la même manière. Mais E. FISCHER (2) lui-même, qui le premier a obtenu ce corps, a pris déjà en considération la supposition, que le goût amer peut être dû à la présence d'impuretés, et il l'a réfutée. Car il dit, lorsqu'il étudia le goût de l'éthylrhamnoside « que ce corps a un goût amer persistant ». « On pourrait présumer, que ce dernier provient d'une impureté. Cependant vu que le rhamnose déjà lui-même réunit le goût faiblement amer au goût doux, et vu que le rhamnoside ne fait absolument pas l'impression d'un mélange, je crois que l'amertume est propre à la combinaison elle-même. »

L'expérience qu'on vient de faire en cristallisant plusieurs fois le d-mannose, afin de l'obtenir pur, a montré, en tous cas, que le jugement émis sur le goût d'une combinaison n'est pas infaillible. Il s'agit de se demander, s'il n'est pas impossible qu'on réussisse grâce aux progrès des sciences, à obtenir ce corps d'un goût absolument doux.

La stéréométrie non plus n'a pas d'influence sûr le goût de ces corps. Les expériences si nombreuses qui ont été faites justement à ces sujets, justifient cette supposition d'autant plus, que l'hypothèse contraire ne se base que sur la seule exception de l'asparagine. Mais si nous faisons abstraction de cette exception unique, tous les homologues ont le goût doux.

Quant à l'intensité de la saveur, KAHLENBERG (3) dit : The intensity of the taste of solutions of substances containing... alcoholic hydroxyl, and aldehyde groups was investigated, ant it was found that the results

(1) Ber. d. chem. Gesellschaft. Berlin, 1903.

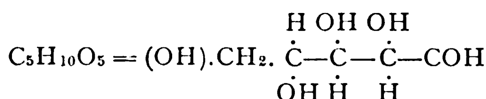
(2) E. FISCHER : « Man könnte vermuten, dass der letztere (der bittere Geschmack) von einer Verunreinigung herrühre. Da aber schon die Rhamnose selbst zwar süss, aber zugleich schwach bitter schmeckt, da ferner das Rhamnosid keineswegs den Eindruck eines Gemisches macht, so glaube ich, dass die Bitterkeit der Verbindung selbst eigentümlich ist. »

(3) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste*, p. 3159. Bulletin of the university of Wisconsin, 1898.

obtained are in general such as one would expect viewing the matter simply in the light of OVERTON's(1) determinations of the relative readiness with which these substances permeate plant and animal membranes.

KAHLENBERG(2) continue : « Turing now tho the sugars, arabinose, laevulose, d-glucose and galactose were reported to be sweet, as were also maltose (malt sugar) and saccharose (cane sugar), while lactose (milk sugar) and xylose ware found to have little or no taste The aldehyde groups occuring in sugars, seem to render them more capable of permeating membranes, and probably they also modify the compounds so that in their action on the nerve they *increase* the sweetish taste, which on the whole is characteristic of the alcohols containing several hydroxyl groups. The intensity of the tastes of the polyatomic alcohols and the sugars is then in general such as one would expect viewing the matter in the light of OVERTON's(1) work. »

Mais et le lactose et le xylose possèdent assurément le goût doux. De même le lyxose(3)



$$C_5H_{10}O_5 = (OH).CH_2.\underset{OH}{\overset{H}{C}}-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-COH$$

est de goût même très doux.

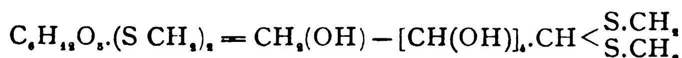
Il n'est pas inutile de remarquer ici le goût de quelques combinaisons :

Le *glucose éthylmercaptale*(4) $C_6H_{12}O_5.(S.C_2H_5)_2$ a le goût amer;

Le galactose éthylmercaptale a le goût amer;

Le glucose méthylènemercaptale a le goût amer, $C_6H_{12}O_5.S_2.C_3H_6$;

Le glucose éthylènemercaptale a le goût amer,



$$C_6H_{12}O_5.(S\ CH_2)_2 = CH_2(OH)-[CH(OH)]_4.CH<\begin{matrix}S.CH_2\\S.CH_2\end{matrix}$$

Le glucose triméthylènemercaptale(5) a le goût amer, $C_6H_{12}O_5(S.CH_2)_3$;

L'arabinosetriméthylènemercaptale a le goût amer, $C_5H_{10}O_4.S_2C_3H_6$;

Le glucose benzylmercaptale a le goût amer, $C_6H_{12}O_5.(S.CH_2.C_6H_5)_2$;

Mais il y a quelques lactones de goût doux.

---

(1) ERNST OVERTON : *Ueber die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxicologie und Pharmakologie mit besonderer Berücksichtigung der Ammoniake und Alkaloide.* Zeitschr. f. physik. Chemie, 22, p. 189, 1897.

(2) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste*, p. 27. Bulletin of the university of Wisconsin, No 25 ; Science Series. vol. 2, No 1, 1898.

(3) A. WOHL u. E. LIST : *Abbau der Galactose.* Chem. Ber. XXX, p. 3105, 1898.

(4) E. FISCHER : Chem. Ber., XXVII, 675.

(5) Chem. Ber., XXIX, 550, 1896.

Les auteurs(1) disent :

« Das d-Mannonsäurelacton schmeckt süss, reagiert neutral und ist in Wasser leicht löslich. »

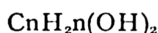
Le lactone de l'acide « d-Mannononsäure » $C_4H_{18}O_{10}$, qui possède la formule $C_9H_{16}O_9$, a le goût doux pur.

De même le lactone de l'acide glucuronique $C_6H_{18}O_6$ a le goût doux, d'après KRAFFT.

L'anhydride de l'acide glucuronique $COOH—[CH(OH)]_4.COH$ a le goût douceâtre.

L'anhydride de l'acide glycosaccharine = 2-Methyl— 2, 3, 4, 5 — $CH_2.OH[CH(OH)]_2C.(CH_3)(OH)COOH$ = Saccharine, a le goût amer, malgré sa dénomination.

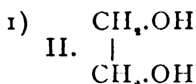
C) Les alcools diatomiques.


$$CnH_2n(OH)_2$$

sont nommés « glycols », parce que les premiers termes de cette série ont le goût doux.

Tandis que deux groupements hydroxyliques unis à un atome de carbone ne sont pas constants, les alcools diatomiques et polyatomiques symétriques le sont.

Le premier représentant et le plus simple des glycols est celui qui possède deux atomes de carbone, le glycol ordinaire ou éthylglycol,


1) II. $CH_2.OH$ | $CH_2.OH$

il est deux fois alcool primaire, alcool diatomique, diprimaire, de goût doux pur. Si l'on allonge la chaîne de carbone, on arrive aux homologues du glycol, aux glycols de la série $C_nH_{2n+2}O_2$.

2) Le propylglycol


$$III.\ CH_2.(OH)—CH_2—CH_2.(OH),$$

homologue supérieur du glycol ordinaire et deux fois alcool primaire, et de même l'isopropylglycol


$$CH_2.(OH)-CH.(OH)-CH_3,$$

une fois alcool primaire et une fois alcool secondaire, est un liquide sucré.

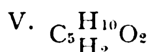
3) Les butylglycols


$$IV.\ C_4{}^{H_8}_{H_2}O_2$$

(1) ERNST FISCHER und FRANCIS PASSMORE : *Ueber C-reichere Zuckerarten aus d. Mannose.* Chem. Ber., 1890, XXIII, p. 2237.

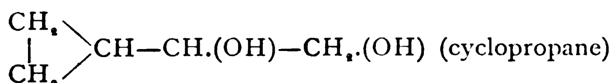
ont sans exception le goût doux. La théorie permet de prévoir six butylglycols, on n'en connaît que quatre.

4) Pareillement les amylglycols



possèdent tous la faculté d'exciter le sens du goût. Cependant tous, sans aucune exception, ont le goût amer. Cela est d'autant plus remarquable que par contre l'amylglycérine a le goût doux.

D'autre part



a le goût doux.

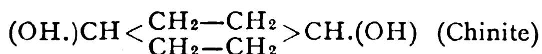
Et parmi les alcools diatomiques de la série aromatique, contenant six atomes de carbone, l'un a le goût doux, l'autre a le goût amer, suivant la position relative des groupements hydroxyliques; le troisième alcool est insipide.

Si l'on a affaire à une chaîne ouverte, contenant cinq atomes de carbone seulement, deux groupements hydroxyliques ne suffisent plus pour produire le goût doux, car le glycol du cinquième groupe a déjà le goût amer.

5) De même le goût du

VI. $CH_3—CH.(OH)—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2.(OH)$ (δ-hexylènglycol) est amer.

C'est dans la chaîne cyclique, contenant le même nombre de six atomes de carbone et deux atomes d'oxygène, que le goût doux se produit. Le goût de ce corps



est tout d'abord doux, mais on ne tarde pas à sentir une amertume.

Parmi les six dioxytoluènes c'est la forme symétrique, qui possède le goût doux : l'orcine 1, 3, 5 $C_6H_3(CH_3)(OH)_2$.

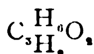
Contrairement aux alcools monoatomiques, tous les diatomiques sont inodores, mais ils possèdent un goût. Celui-ci est ou bien doux ou bien amer. Le goût est doux dans les premiers termes et amer dans les termes supérieurs. Il y a une exception, produite par l'arrangement cyclique de la chaîne. Car déjà deux groupements hydroxyliques en ce cas suffisent, pour produire le goût doux, avec six atomes de carbone. Cependant si le goût doux est transformé en amer, cela dépend encore de la position relative des hydroxyles. On arrive à l'insipidité, quand les deux groupements

hydroxyliques sont le plus éloignés possible. Si l'alcool diatomique est diprimaire ou primaire secondaire, cela n'a aucune influence sur la qualité du goût.

D) Les alcools polyatomiques.

Quand on dispose les alcools polyatomiques, c'est-à-dire tous ceux qui contiennent le groupement hydroxylique (OH) plus d'une fois, d'après le nombre des atomes de carbone, il en résulte ce qui suit :

I. *a)* Les alcools contenant trois atomes de carbone, les propylènglycols.



$$C_3H_8O_2$$

ont le goût doux.

a) $CH_3—CH.(OH)—CH_2.(OH)$ (1, 2-Dihydropropan)

a le goût douceâtre, inversément

$C_6H_5—CH.(OH)—CH_2.(OH)$ (phényléthylènglycol)

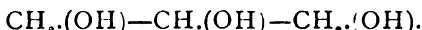
a le goût amer.

(b $CH_2(OH)—CH_2—CH_2.(OH)$ (1, 3-Dihydropropan)

(Propylènglycol normal = triméthylènglycol)

a le goût doux.

L'alcool pleistatomique, contenant le même nombre d'oxygène que de carbone, a le goût doux :



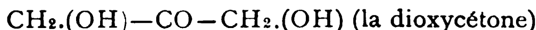
$$CH_2.(OH)—CH.(OH)—CH_2.(OH).$$

Pareillement la buténylglycérine, l'amylglycérine, l'isohexylglycérine ont le goût doux.

Cependant l'octylglycérine a déjà le goût amer.

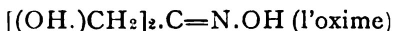
Par conséquent les glycérines possèdent sans aucune exception le goût, mais ce goût n'est pas toujours le même. Si le goût est doux ou amer, ça dépend encore de la longueur relative de la chaîne.

Il n'est pas inutile de citer encore deux corps, dont l'un



$CH_2.(OH)—CO—CH_2.(OH)$ (la dioxycétone)

a le goût doux, et l'autre

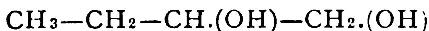


$[(OH.)CH_2]_2.C=N.OH$ (l'oxime)

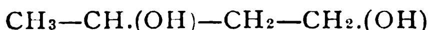
le goût douceâtre.

II. Les alcools, qui ont quatre atomes de carbone, sont les suivants :

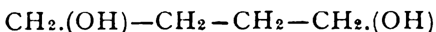
Les alcools diprimaires ont tous le goût doux



$$CH_3—CH_2—CH.(OH)—CH_2.(OH)$$



$$CH_3—CH.(OH)—CH_2—CH_2.(OH)$$



$$CH_2.(OH)—CH_2—CH_2—CH_2.(OH)$$

De même l'alcool

$CH_3—CH.(OH)—CH.(OH)—CH_2.(OH)$ (la buténylglycérine 1, 2, 3—trihydroxybutan) a le goût doux, cependant

$C_6H_5-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2.OH)$ (la phénylglycérine)
a le goût amer.

$$CH_3-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2Cl$$

a le goût doux.

Tous les alcools pleistatomiques, ayant quatre groupements hydroxyliques, ont le goût doux.

III. Le goût des alcools, qui contiennent cinq atomes de carbone, est ou doux ou amer.

Tous les alcools, ayant deux groupements hydroxyliques, possèdent le goût, mais ce goût est amer. Le goût de

$CH_3-CH.(OH)-CH_2-CH_2-CH_2.(OH)$ est faiblement amer,

$CH_3-CH_2-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_3$ amer,

$CH_3-CH.OH)-CH_2-CH.(OH)-CH_3$ faiblement amer, simultanément douceâtre,

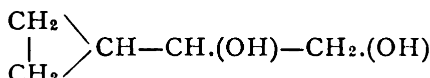
$(CH_3)_2-CH-CH.(OH)-CH_2.(OH)$ amer

$(CH_3)_2-C.(OH)-CH.(OH)-CH_3 = C_5H_{12}O_2 = C_5{}^{H}_{H_2}{}^{10}O_2$ amer.

(triméthyl éthylènglycol = 2, 3—Dihydroxy—3—Méthylbutan).

Il y a une seule exception à la règle — et cette règle est que les alcools diatomiques de la cinquième série ont le goût amer — et c'est l'arrangement cyclique de nouveau, qui est capable de la produire, quand il n'y a que deux groupements hydroxyliques, comme nous l'avons déjà vu.

$C_5H_{10}O_2$ l'éthyldiol (1^1, 1^2) — cyclopropane



a le goût doux.

Quand les alcools amers diatomiques se changent en triatomiques, leur goût devient doux. Car

$$C_2H_5-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2.(OH) = C_5H_{12}O_3$$

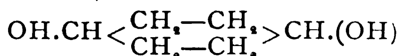
(la β-penténylglycérine 1, 2, 3—trihydroxypentan) a le goût doux;

L'amylglycérine a le goût doux.

IV. Parmi les alcools, ayant six atomes de carbone, c'est aussi l'alcool diatomique, qui possède le goût amer.

δ-hexylènglycol $CH_3-CH.(OH)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.(OH)$

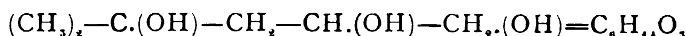
Mais dans ce cas là, l'arrangement cyclique, ayant six atomes de carbone, peut aussi déjà donner le goût doux aux alcools diatomiques.



(chinite = cyclohexandiol 1,4)) a le goût, primitivement doux mais une certaine amertume finit par se faire sentir.

De même le phénol diatomique a le goût doux, en supposant que les hydroxyles soient dans la méta-position (m.); c'est le cas de la résorcine (1) m-$C_6H_4(OH)_2$ (métadiphénol); au contraire l'ortho-phénol diatomique, la pyrocatéchine (orthodiphénol) $\overset{o}{\underset{v}{\cdot}}C_6H_4(OH)_2$ a le goût amer.

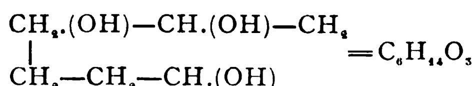
Le goût doux se produit aussi dans les alcools de la série grasse, si l'on y ajoute encore un groupement hydroxylique. Car



$$(CH_3)_2{-}C.(OH){-}CH_2{-}CH.(OH){-}CH_2.(OH){=}C_6H_{14}O_3$$

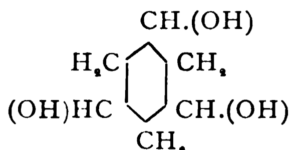
l'isohexylglycérine = 1, 2, 4 — trihydroxy — 4 — méthylpentan a le goût douceâtre.

De même le goût de



$$\begin{matrix} CH_2.(OH){-}CH.(OH){-}CH_2 \\ | \\ CH_2{-}CH_2{-}CH.(OH) \end{matrix} = C_6H_{14}O_3$$

l'hexylglycérine (= 1, 2, 5 trihydroxyhexan) et celui de la phloroglucite



est doux; bien qu'il soit très difficilement perceptible, il est néanmoins pur.



$$sym{-}C_6H_6(OH)_3,$$

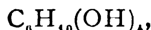
la phloroglucine a le goût doux, cependant



$$o{-}C_6H_6(OH)_3$$

le pyrogallol ou acide pyrogallique, a le goût amer.

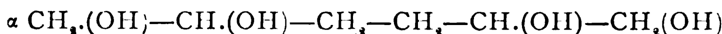
Dans les alcools, ayant six atomes de carbone et quatre fois les groupements hydroxyliques, c'est l'hexyléryth ide



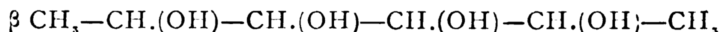
$$C_6H_{10}(OH)_4,$$

qui a le goût doux.

1, 2, 5, 6-Tetrahydroxyhexan



$$\alpha\ CH_2.(OH){-}CH.(OH){-}CH_2{-}CH_2{-}CH.(OH){-}CH_2(OH)$$



$$\beta\ CH_3{-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH_3$$

a le goût faiblement doux.

Par conséquent c'est l'hexylérythrite, qui a le goût doux, c'est l'octylérythrite, qui a le goût amer.

La rhamnite $C_6H_{14}O_5$ a le goût doux.

Le méthylarabinoside de $C_6H_{12}O_5 = C_5H_9O_5.CH_3$ a le goût doux.

(1) MANGREL : La saveur de la résorcine est à la fois sucrée et amère, désagréable.

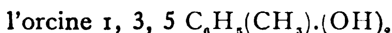
Le rhamnose $C_6H_{12}O_5 = C_5H_9O_5.CH_3$ a le goût doux et simultanément le goût amer.

Les alcools pleistatomiques, les inosites, les hexahydroxy-hexaméthylènes ont le goût doux.

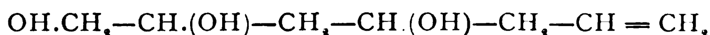
V. Dans la septième série grasse trois groupements hydroxyliques ne suffisent pas pour produire le goût doux; dans la série aromatique deux groupements déjà suffisent, comme nous avons déjà eu l'occasion de le constater plus d'une fois.

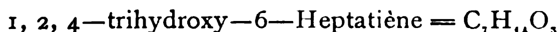
$C_7H_8O_2$ a le goût doux, si la chaîne est fermée; $C_7H_{14}O_3$ a le goût excessivement amer, si la chaîne est ouverte.

Dans les six dioxytoluènes qui existent c'est de nouveau la forme symétrique uniquement, qui a le goût doux :

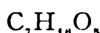

l'orcine 1, 3, 5 $C_6H_3(CH_3).(OH)_2$

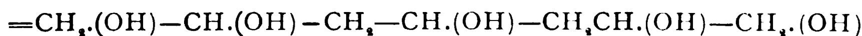
cependant


$OH.CH_2—CH.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2—CH = CH_2$


1, 2, 4—trihydroxy—6—Heptatiène $= C_7H_{14}O_3$

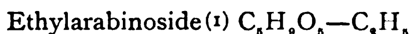
a un goût excessivement amer.


$C_7H_{16}O_5$


$=CH_2.(OH)—CH.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2CH.(OH)—CH_2.(OH)$


1, 4, 6, 7—Pentahydroxyheptan

a le goût doux pur.


Ethylarabinoside (1) $C_5H_9O_5—C_2H_5$

a le goût doux aussi. Contrairement à ce corps, le méthylrhamnoside


$C_6H_{11}O_5CH_3$

a le goût amer. Le goût du rhamnohexose est le goût doux pur.


$CH_3[CH.(OH)]_5.COH = C_7H_{14}O_6$.

La différence qu'il y a dans le goût des pentoses et celui des glycosides est mise en évidence dans le tableau suivant :

COH	COH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
CH_2 . OH	CH . OH | CH_3
ARABINOSE *doux*	RHAMNOSE *amer.*

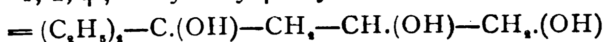
(1) E. FISCHER : Ber. d. chem. Ges. XXVI, pag. 2401.

COH	COH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
CH . OH	CH . OH
CH_2	CH_2
CH_3	CH_3
ETHYLARABINOSIDE	MÉTHYLRHAMNOSIDE
doux.	*amer.*
Doux.	*Amer.*

Tous les méthylglycosides, $C_6H_{11}O_6.CH_3$, ont le goût doux, cependant le phénylglycoside $C_6H_{11}O_6,C_6H_5$ a le goût amer, $C_6H_{11}O_6.CH_3$, et la méthylinosite a le goût doux.

AMERTUME	DOUCEUR
CH_3 $C_5H_9O_5$ Méhylarabinoside	$CH_3.C_5H_9O_5$ Rhamnose
$C_2H_5.C_5H_9O_5$ Ethylarabinoside	$C_2H_5.C_5H_9O_5$ Méthylrhamnoside
$C_3H_7.C_5H_9O_5$ Propylarabinoside ?	$C_3H_7.C_5H_9O_5$ Ethylrhamnoside

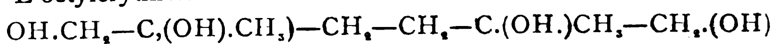
Les alcools de la huitième série ont le goût doux ou amer; l'octylglycérine = 1, 2, 4-, Trihydroxy-4-éthylhexane



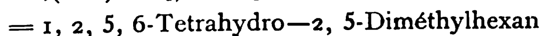
$$= (C_2H_5)_2—C.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2.(OH)$$

a le goût amer.

L'octylérythrite



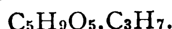
$$OH.CH_2—C,(OH).CH_3)—CH_2—CH_2—C.(OH.)CH_3—CH_2.(OH)$$



= 1, 2, 5, 6-Tetrahydro—2, 5-Diméthylhexan

a le goût amer.

L'éthylrhamnoside a le goût amer.



$$C_5H_9O_5.C_3H_7.$$

Mais l'éthylglycoside(1) a déjà le goût doux, faiblement, il est vrai.



$$C_6H_{11}O_6—C_2H_5 = C_8H_{16}O_6.$$

De même le méthylglucoheptoside



$$C_7H_{13}O_7—CH_3 = C_8H_{16}O_7$$

a le goût doux.

Le rhamnohexose a le goût doux

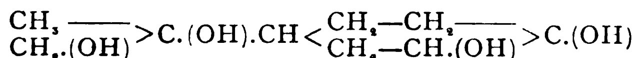


$$CH_3[CH.(OH)]_6.COH = C_8H_{16}O_7,$$

de même l'octite $C_8H_{16}O_8$.

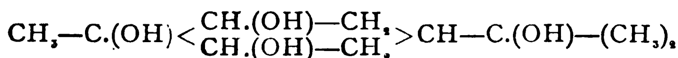
(1) E. FISCHER : Ber. d. chem. Ges., XXVI, p. 2410.

Il existe un corps ayant même dix atomes de carbone et quatre hydroxyles seulement, qui a une saveur douce; mais il est de la série aromatique, c'est la limonétrite $C_{10}H_{20}O_4$



(Limonétrite, Terpantétrol, Menthantétrol (1, 2, 8, 9))

De même le Menthantetrol (1, 2, 6, 8) (Sobrerythrit, Terpantetrol $= C_{10}H_{20}O_4$) a le goût doux.



(Méthyl 4—Methoaethylol (4')—Cyclohexantriol (1, 2, 6.))

I. Tous les alcools pleistatomiques $CnHn+_2$ (OH)n, c'est-à-dire ceux dans lesquels le nombre des parties d'où résulte la nature double, est le même, possèdent un goût, sans exception, et ce goût est le goût doux.

II. Tous les alcools monoatomiques, c'est-à-dire ceux qui ne contiennent le groupement hydroxylique qu'une fois, ne possèdent aucune faculté d'exciter le sens du goût, du moins dans la vraie acception du terme.

III. Tous les autres alcools c'est-à-dire tous les alcools polyatomiques, possèdent un goût. Celui-ci est ou bien doux ou bien amer. Si l'une ou l'autre qualité paraît, cela dépend uniquement du nombre réciproque des parties, produisant la nature double, c'est-à-dire de la proportion mutuelle des radicaux alkyliques et des groupements hydroxyliques. Il est indifférent pour produire la qualité du goût doux, que les alcools soient primaires, secondaires, tertiaires. De même il est indifférent, que la chaîne des carbures d'hydrogène soit normale ou anormale. Ce n'est ni la composition arithmétique des chaînes de carbone ni la position stéréométrique dans l'espace, qui a de l'influence sur ce goût.

IV. La proportion du nombre des groupements hydroxyliques vis-à-vis de celui des radicaux alcoyliques est tout-à-fait limitée, si le goût amer doit se changer en doux. Si le nombre des groupements hydroxyliques n'égale pas au moins la moitié de celui des radicaux alcoyliques, le goût amer persiste. Cependant celui-ci se change tout de suite en doux, aussitôt que le nombre des groupements hydroxyliques est au moins la moitié des radicaux alcoyliques.

V. C'est l'arrangement des chaînes fermées des carbures d'hydrogène, qui est cause d'une exception. Car, par le rapprochement mutuel des atomes dans l'espace, l'influence des fonctions des atomes devient plus grande, de sorte qu'un plus petit nombre de groupes hydroxyliques suffit

déjà pour produire le goût doux. Mais d'autre part un plus petit changement suffit en ce cas, pour transformer le goût doux en amer. Car cette transformation n'a pas besoin de porter sur le nombre des groupements hydroxyliques, mais seulement sur leur position relative.

C'est le sens de l'odorat, qui nous renseigne sur toutes les gradations d'oxydation, sans exception, de la première jusqu'à la dernière, qui ont lieu au même atome de carbone, si les autres atomes de carbone ne sont pas chargés d'hydroxyles. Par contre, c'est le sens du goût qui nous indique toutes les autres possibilités de ce rapport.

Substitution hydroxylique dans la classe alcoylique.

	EXCLUSIVEMENT A UN ATOME DE CARBONE	ET OUTRE CELA A CHAQUE ATOME DE CARBONE EN MÊME TEMPS	
Le sens de l'odorat	1. OH L'alcool monovalent	L'alcool polyvalent	amer / doux
Le sens de l'odorat	2. OH { l'aldéhyde / le cétone	Les sucres ordinaires { les aldoses / les cétoses	Les sens du goût : doux.
	3. OH L'acide	L'acide 3 OH	

Le sens du goût : aigre.

Le goût doux nous indique le premier et le deuxième échelon, si les autres atomes de carbone portent aussi un certain nombre d'hydroxyles.

Le goût amer nous fait connaître la disproportion réciproque des nombres des radicaux alkyliques en relation avec les groupements hydroxyliques.

C'est le goût doux qui nous invite à prendre ce qui nous restaure; c'est le goût amer qui nous protège contre tout ce qui nous nuit.

Le goût aigre, enfin, nous dénonce toujours le troisième degré d'oxydation, que les autres atomes de carbone soient chargés d'hydroxyle ou non.

Par conséquent, pour produire le goût doux, le concours de deux circonstances est indispensable dans le groupe des alcools. La présence seule des parties, constituant la nature double, ne suffit pas, mais une seconde condition est encore exigée. Il faut ajouter que les parties, qui sont la cause de la nature double, restent distinctes, quant au nombre ou quant à la position planimétrique.

Il s'agit de savoir si ces deux conditions sont les mêmes que pour les matières douces de la chimie minérale.

Dans les substances inorganiques de même la nature double seule,

limitée par la position des éléments dans le système périodique, est insuffisante, pour que le goût soit doux. Elle seule ne suffit pas pour provoquer même une qualité quelconque du goût. Car il y a beaucoup de sels, dont les éléments sont de la zône dulcigène, et qui, bien qu'ils soient solubles, sont pourtant encore insipides.

Aussi tous les alcools monoatomiques encore, sans exception, sont également insipides.

Le goût doux ne paraît dans les matières inorganiques, que si la position des éléments, constituant la nature double, est particulièrement distincte.

Le goût doux ne paraît, en ce qui concerne les alcools, que si les parties causant la nature double se font remarquer par un nombre ou une position déterminée.

Pour les alcools de la série cyclique un plus petit nombre de groupements hydroxyliques est suffisant, pour qu'ils acquièrent le goût doux. Lorsque l'on oppose le radical alkylique plus positif — au radical phényle plus négatif — on s'aperçoit, que c'est déjà l'échelon inférieur d'oxydation du radical négatif, et que c'est le degré supérieur du radical positif, qui acquièrent le goût doux.

De même parmi les composés oxygénés inorganiques ce sont les éléments plus négatifs, dont les degrés inférieurs, et ce sont les éléments plus positifs, dont les degrés supérieurs ont le goût doux (N_2O; CO_2).

Quant aux éthers sels (Ester), on peut les considérer comme des sels proprement-dits et les opposer aux sels de la chimie minérale comme des sels de la chimie organique.

Lorsque l'on rassemble tous les sels, on en distingue deux séries :

A) Les sels proprement-dits.

1° Les sels organiques c'est-à-dire les sels des acides minéraux.

2° Les sels organiques c'est-à-dire les sels des acides organiques.

Tous ces sels sont absolument incapables de produire aucune excitation du sens de l'odorat, cependant la plupart, du moins ceux qui sont solubles, possèdent un goût. La qualité du goût dépend exclusivement de la base du sel.

B) Les éthers sels (Ester), les esters, les sels de la chimie organique.

1° Les esters inorganiques.

Ils sont volatils, ont l'odeur douceâtre, c'est-à-dire ont le goût doux, mais n'ont aucune odeur spéciale.

2° Les éthers sels simples. Les esters halogénés.

Ils sont volatils et ont une odeur et une saveur douces,

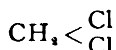
3° Les esters organiques.

Ils ont l'odeur agréable déjà, mais ils n'ont plus de saveur.

			Combinaisons douces.	Combinaisons amères.	
I *Combinaisons anorganiques*	1	La zône dulcigène	La zône amaragène	
II. *Combinaisons organiques*	2. N libre	Alcools	Alcools	Saccharates.
			Ethers	Glucosides. Substances amères de constitution inconnue (Bitterstoffe).
	N	Acides amines	Alcaloides.	

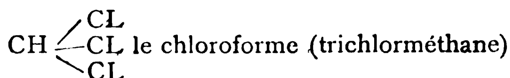
Quant aux éthers sels simples, aux sels halogénés de radicaux alkyliques (Halogen-Substitions(1), Producte des Alkyl's), ils résultent de l'action des acides sur les alcools avec élimination d'eau justement comme les sels de la chimie minérale résultant de l'action des acides sur les hydrates métalliques. C'est précisément pour cela, qu'on peut les comparer aux sels. Ces esters ont le goût doux sans aucune exception.

Le plus simple éther sel (Haloid-Ester), par exemple : le chlorure de méthyle (chlorométhane) $(C_1H_3)_1Cl_1$ a le goût doux, [Methylchlorid = Chlormethyl, chlorure de méthyle, correspondant au Natriumchlorid = Chlornatrium, chlorure de sodium], de même d'une part $(C_2H_5)_1$—$(NO_2)_1$ le nitrite de méthyle $[CH_3AzO_2]$ et le nitrate d'éthyle (éther nitrique) $[C_2H_5—NO_3]$, de même d'autre part

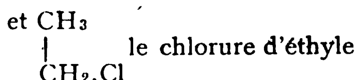


$$CH_2<^{Cl}_{Cl}$$

et le bromure et l'iodure de méthyle, le bromoforme (Aethylenjodid, Methylenjodid), de même d'autre part



CH(CL)(CL)(CL) le chloroforme (trichlorméthane)



et CH_3—$CH_2.Cl$ le chlorure d'éthyle

Il est remarquable qu'il n'y ait aucun représentant, pas même un seul parmi tous les esters d'un goût amer. C'est même là une loi, suivant laquelle la qualité du goût des sels est déterminée exclusivement par la partie de la base.

(1) Derivés halogénés des hydrocarbures.

L'iodoforme même présente une odeur sui generis pénétrante et tenace, de saveur douceâtre (triiodométhane).

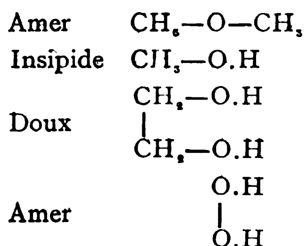
Même le fluoroforme $CHFl_3$ a le goût doux, ce gaz est incolore, d'une odeur agréable et semblable au chloroforme(1).

Les esters de l'acide nitrique sont des liquides mobiles presque insolubles dans l'eau, d'odeur agréable et de saveur sucrée, mais laissant un arrière-goût un peu amer.

Par conséquent toutes les restrictions qui sont imposées, pour produire le goût doux dans les combinaisons des oxydes des carbures d'hydrogène — c'est-à-dire la proportion réciproque des deux groupements — ne le sont pas nécessaires pour ces combinaisons du genre de celles dites : « sels » proprement dites.

Il en est de même pour les matières inorganiques. Car quant aux sels, tous les différents représentants, sans exception, ont toujours le goût doux. Cependant, en ce qui concerne les oxydes, c'est un nombre très restreint seulement, qui possède le goût doux.

Comme les alcools ont le goût doux, les éthers proprement dits ont distinctement le goût amer. Cependant, il est digne de remarquer, que l'éther, si volatile qu'il soit ne possède pas l'odeur amère. En général il n'y a aucune substance qui possède l'odeur vraiment amère. Il y a, il est vrai, des substances à l'odeur douce ou acide, mais pas même une seule à l'odeur amère, pas même une à l'odeur salée. L'éther, cependant, a une odeur, c'est-à dire qu'il possède au goût amer et outre cela une odeur propre. Les éthers proprement dits sont comparables aux oxydes minéraux. Parmi ces oxydes minéraux il n'y en a qu'un qui possède le goût amer; c'est H_2O_2. Le goût amer est réduit parmi les combinaisons, inorganiques aux sels, de même le goût acide exclusivement aux acides. de même le goût salé aux sels. Ce n'est que le goût doux qui se trouve outre parmi les sels minéraux, aussi parmi quelques oxydes.



(1) MESLAUS : Comptes rendus, 110, 717, 719.

Des combinaisons du goût.

	DOUX	AMER
1) Les *oxydes*	[OH=1/2(—H—] *Les alcools* (Les sucres)	[OH<1/2C—H—] *Les alcools* *Les éthers*
2) Les *sels*	*Les esters*	Les alcoolates Les saccharates
3) D. combinaisons inorganiques	II. D. combinaisons organiques	

Mais il est étrange qu'en considérant le goût doux des combinaisons minérales qu'il n'y ait pas même un seul exemple d'un cas, où l'oxyde et en même temps le sel aient le goût doux. C'est ou bien l'oxyde comme N_2O, As_2O_3 qui a le goût doux ou bien les sels, mais pas les deux séries réunis. Ou serait-il peut-être possible que des combinaisons comme $Pb(OH)_2$ etc. aient le goût doux encore comme NaOH? Ou que des combinaisons comme $Mg(OH)_2$ etc. aient le goût amer? Ce n'est en tous cas pas connu jusqu'à présent. Cependant KAHLENBERG(1) dit : « The ions SO_4 and CH_3 COO have but very little taste; the effect of the latter seems to be a triffle sweet. »

Par conséquent ce sont les sels et les oxydes, qui possèdent le goût doux dans cette série.

Des combinaisons du goût doux.

A) D. combinaisons *inorganiques*	1) Les oxydes	2) Les sels
B) D. combinaisons *organiques*	1) Les alcools	2) Les esters

Ce sont les mêmes combinaisons de la chimie minérale qui possèdent le goût doux.

Il s'ensuit, que ces deux prémisses, dont le concours seul produit le goût doux, réunissent la deuxième série des corps sucrés à la première.

(1) KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the University of Wisconsin, nº 25, Madison, Wisconsin, September 1898, p. 30, § 6.

Instituto Farmacologico della R. Università di Palermo.

Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini

PER

F. A. FODERÁ.

In un primo lavoro, che intitolai « Funzione antidotica del permanganato di potassio (1) », feci cenno di altre ricerche, tendenti tutte a dimostrare che l'ossigeno attivo deve riguardarsi come un efficace antidoto diretto ed un controveleno fisiologico (2) di quelle sostanze venefiche che, ossidandosi, danno luogo alla formazione di composti meno attivi od innocui. Come allora dissi, occorreva prendere in esame altri ossidanti, quali ad esempio il perossido d'idrogeno, i persolfati, i percarbonati, le ossidasi etc. e

(1) Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fas. 7.

(2) Già nel precedente lavoro sul permanganato di potassio ho fatto distinzione fra *antidoto diretto e controveleno fisiologico*. Ad evitare però di essere frainteso, credo utile di chiarire il mio concetto.

Tanto nel caso del permanganato di potassio, che in quello degli altri ossidanti presi in esame, l'azione è sempre di natura strettamente chimica, sia che veleno e controveleno vengano dati per la stessa via di somministrazione e nel medesimo tempo, sia che vengano invece introdotti per vie di somministrazione diverse e in tempi diversi. Fondandoci su questa considerazione, dovrebbe bastare la sola denominazione di antidoto. Poichè però nell'ultimo caso l'ossidante non arriva come tale in presenza del veleno, nè conosciamo le vicende che subisce l'ossigeno che da esso si svolge, ho creduto di non arrischiare, con l'impiego di un termine scientifico che ha già ricevuto una significazione ben delimitata, affermazioni che potrebbero non essere sanzionate da ulteriori ricerche, e di accettare invece quello di *controveleno fisiologico* che si trova già in uso nella scienza per casi simili.

finalmente anche l'ossigeno come tale, somministrandolo in condizioni opportune.

Nel presentare oggi le esperienze sul persolfato e sul percarbonato di sodio mi attengo alla massima brevità, sia perchè già nella nota sul permanganato ho fatto alcuni necessarî rilievi di indole generale, sia per non essere costretto a ripetermi più tardi, dovendo tornare sullo stesso argomento quando avrò ultimate le ricerche che ho in corso.

Esperienze col persolfato di sodio.

Ho adoperato il prodotto fornito dalla casa E. Merck. Non ho bisogno di insistere sulla facile decomponibilità del persolfato, specie se a temperatura piuttosto elevata od in presenza di sostanze ossidabili. Uno studio farmacologico molto ben condotto su questo corpo è quello del Dr. R. Friedländer (1), le cui ricerche sono state ampiamente confermate da quelle dei successivi investigatori (2).

Dal punto di vista chimico il persolfato è stato largamente provato per il suo potere ossidante (veggansi i lavori di Namias, Tarugi, etc. etc.).

Riguardo alla funzione antidotica abbiamo le interessantissime ricerche del Prof. G. Bufalini (3), che studiò l'influenza della persodina *Lumière*, la quale come è noto è un miscuglio titolato di soluzioni di persolfato di sodio e di ammonio (4), nell'avvelenamento da stricnina e più recentemente in quello da fenolo. L'interpretazione però, che il chiaro Prof. Bufalini dà alle sue ricerche, non è quella stessa che io ho già dato alle mie precedenti sulla funzione antidotica del permanganato di potassio, e che credo di dover mantenere anche per queste sul persolfato e sul percarbonato di sodio.

Come già nelle esperienze col permanganato di potassio, anche in queste col persolfato di sodio ho studiato anzitutto l'antidotismo diretto, e poi mi sono occupato di ricercare se il persolfato agisse come controveleno fisiologico. Per il primo punto ho preso in esame le medesime sostanze sulle quali sperimentai col permanganato e cioè la morfina, la stricnina, la veratrina, l'elleboreina e l'idrossilammina; per la seconda parte mi sono fermato sulla stricnina, studiando l'azione preventiva e la curativa.

---

(1) Therapeutische Monatshefte, 1899, pag. 99.

(2) L. Bérard e J. Nicolas : Soc. de Biologie. 1899; J. Nicolas : C. R. de la Soc. de Biologie, 1900; H. Rigot : *Etude expér. et clinique sur quelques persulfates alcalins et sur la persodine*. Lyon, 1901.

(3) Clinica moderna, anno IX, no 3; Arch. di Farmacol. sper. e scienze affini, vol. II., fas. 5.

(4) La persodina *Lumière* trovasi oggi in commercio anche sotto forma di pastiglie.

I. Antidotismo diretto.

1° *Morfina.*

Se in vitro si tratta una soluzione di cloridrato di morfina con un soluto di persolfato di sodio e si riscalda, il liquido assume una colorazione gialla sempre più decisa, e non si riesce più a svelarvi, coi reattivi caratteristici, la presenza del sale di morfina.

Per le esperienze mi sono avvalso unicamente dei cani, limitandomi alla dose narcotica, per le stesse ragioni già accennate nell'altro mio lavoro. Non ho creduto di sperimentare anche sui conigli perchè, tenuto conto dell'alta dose di morfina occorrente, si sarebbe dovuto somministrare una quantità enorme di persolfato, già per sè stessa sicuramente letale.

Esperienza I. — Cane di kgr. 6,970, digiuno da 24 ore.

12.53. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,42 di cloridrato di morfina (soluzione al 2 °/o) e subito dopo gr. 2,52 di persolfato sodico (soluzione 1 °/o).

(La dose di cloridrato di morfina è peitanto di gr. 0,06 per kgr. del peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale di morfina).

12.58. Il cane in due riprese rigetta buona parte del liquido introdotto. Raccoltone un poco, si vede che esso ha colore decisamente giallastro, aspetto torbido. Saggiato con percloruro di ferro dà appena accenno di reazione di morfina.

Per tutta la giornata il cane si mostrò in condizioni fisiologiche.

Essendosi in questa esperienza manifestato il vomito, può giustamente sollevarsi il dubbio che la mancata azione della morfina, anzichè ad un fatto di antidotismo, debba ascriversi all'allontanamento di una quantità più o meno rilevante dell'alcaloide. E poichè in altre esperienze, che stimo inutile riferire, ebbi sempre ad urtare in questo inconveniente, feci ricorso all'artificio della legatura dell'esofago. Riporto qui due sole ricerche.

Esperienza II. — Cagna di kgr. 4,150. Preparazione dell'esofago al collo.

11.15. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,21 di cloridrato di morfina (soluzione all' 1 °/o) e subito dopo gr. 1,26 di persolfato sodico (pure in soluzione al centesimo). Si lega l'esofago e si sutura la ferita.

(La dose di cloridrato di morfina è quindi alquanto maggiore di gr. 0,05 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale alcaloideo).

La cagna ebbe ripetuti conati di vomito, naturalmente infruttuosi. In tutta la giornata non mostrò però alcun segno di azione morfinica.

Esperienza III. — Cane di kgr. 5,490. Preparazione dell'esofago al collo.

9.30. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,33 di cloridrato di morfina (soluzione 1 °/o) e immediatamente dopo gr. 1,98 di persolfato sodico (soluzione al centesimo). Si lega l'esofago e si sutura la ferita.

(La dose di cloridrato di morfina risulta di gr. 0,06 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale alcaloideo).

Reiterati, inutili conati di vomito. Nessun fatto di azione morfinica in tutta la giornata.

Nessun dubbio dunque che fra morfina e persolfato di sodio si eserciti *in vivo* un perfetto antidotismo.

2° *Stricnina.*

Come già ebbe ad osservare il Prof.. BUFALINI la persodina fa perdere alla stricnina le sue reazioni caratteristiche.

ESPERIENZA IV. — Coniglio grigio di kgr. 1,750.

14.38. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,0035 di nitrato di stricnina in c.c. 15 di acqua e immediatamente dopo gr. 0,035 di persolfato sodico pure in c.c. 15 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,002 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

Nessun accenno di stricnismo. Il giorno seguente e nei successivi l'animale si mostrò sempre in condizioni perfettamente fisiologiche.

ESPERIENZA V. — Coniglio grigio di kgr. 1,800.

11.20. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,0054 di nitrato di stricnina in c.c. 15 di acqua e subito dopo gr. 0,054 di persolfato sodico pure in c.c. 15 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,003 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

Nessun fenomeno tossico in tutta la giornata e nei giorni seguenti.

Dalle esperienze riferite, che ebbero piena conferma in altre che tralascio, si vede come dosi di molto superiori alle letali di nitrato stricnico vengono completamente neutralizzate dal persolfato di sodio, dato in proporzione di un centigrammo per ogni milligrammo del sale alcaloideo.

Gli stessi fatti si osservarono nei cani, con la differenza però che in questi animali si dovette aumentare la proporzione di persolfato rispetto al nitrato stricnico. Ciò sta in armonia con quello che ebbe a notarsi anche nel caso del permanganato di potassio, ed è un effetto evidente della diversa sensibilità che i cani ed i conigli hanno per la stricnina e per i suoi prodotti di ossidazione.

A conferma riporto due sole esperienze : in entrambe la dose di stricnina fu eguale rispetto al peso degli animali, mentre la proporzione del persolfato fu in un caso di cgr. 1 per mgr. di sale alcaloideo, nell'altro di cgr. 2. Sorge dalle esperienze che mentre nel primo caso si ebbe solo un certo ritardo nel decorso dell'avvelenamento, che si chiuse però con la morte dell'animale, nel secondo caso invece non si osservò alcun fenomeno tossico.

ESPERIENZA VI. — Cane di kgr. 8,950, digiuno da 24 ore.

12.15. Con la sonda gastrica si introducono c.c. 36 di soluzione al millesimo di nitrato stricnico e subito dopo c.c. 36 di soluzione 1 % di persolfato sodico.

(La dose di nitrato di stricnina risulta di gr. 0,004 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. di sale alcaloideo.)

12.24. Varì accessi di tetano; consecutiva prostrazione generale; respiro lento e superficiale.

12.30. Nuove convulsioni, che non raggiungono però il grado di vero tetano. Respiro affannoso.

12.37. Il cane è alquanto più rimesso : solleva la testa e cerca di rialzarsi. Nei tentativi replicati che fa è preso da nuove convulsioni.

12.49. Forte accesso tetanico, seguito da altri due a brevi intervalli. L'animale resta in uno stato di grande esaurimento; respiro appena visibile.

13.4. Morte.

Esperienza VII. — Cagna di kgr. 5, digiuna da 24 ore.

13.42. Con la sonda gastrica si introducono c.c. 20 di soluzione 1 °/oo di nitrato di stricnina e immediatamente dopo c.c. 40 di soluzione 1 °/o di persolfato sodico.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,004 per kgr. di peso ; quella di persolfato sodico di gr. 0,02 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

In tutta la giornata la cagna non presentò alcun fatto di avvelenamento ; così pure si dimostrò perfettamente normale nei giorni seguenti.

3° *Veratrina.*

Trattando *in vitro* un soluto di cloridrato di veratrina con persolfato di sodio non si ha a freddo alcun fenomeno apprezzabile; riscaldando però il liquido, si osserva, dopo raffreddamento, un abbondante precipitato bianco. Raccolto questo, lo si ridiscioglie in acqua acidulata con acido cloridrico : nel soluto si constatano le reazioni proprie della veratrina.

Era perciò da supporre *a priori* che anche *in vivo* non dovesse manifestarsi antidotismo fra veratrina e persolfato di sodio. Le esperienze confermarono tale presupposto, come si rileva dalle due seguenti che riporto, fatte con dose crescente di persolfato.

Esperienza VIII. — Cane di kgr. 5,690, digiuno da 24 ore.

12.47. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,114 di cloridrato di veratrina in soluzione all' 1 °/o e subito dopo gr. 0,57 di persolfato sodico, pure in soluzione al centesimo.

(La dose di cloridrato di veratrina risulta di gr. 0,02 per kgr.; quella di persolfato sodico di gr. 0,05 per ogni cgr. del sale alcaloideo.)

Pochi momenti dopo il cane vomita una piccola quantità di liquido; ha poi, a vari intervalli, forti conati di vomito, rigettando ogni volta del liquido misto a bava. Ciò malgrado l'azione della veratrina si va sempre più svolgendo. L'animale muore nel giorno successivo, alle ore 12.26.

Esperienza IX. — Cagna di kgr. 2,980, digiuna da 24 ore.

13.40. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,06 di cloridrato di veratrina in c.c. 30 di acqua e immediatamente dopo gr. 0,60 di persolfato sodico in soluzione 1 °/o.

(La dose di cloridrato di veratrina è perciò di gr. 0,02 per kgr. di animale; quella di persolfato di gr. 0,10 per ogni cgr. del sale alcaloideo.)

Dopo 10 minuti circa l'animale vomita abbondantemente: ció malgrado si va sempre più accentuando l'azione della veratrina. Alle ore 16 il cane è in preda a gravissime sofferenze: sta a giacere sul fianco, si lamenta senza interruzione, ha convellimenti generali, non è capace di rialzarsi. La morte avviene il mattino seguente, alle ore 9.13.

4° *Elleboreina.*

Anche fra elleboreina e persolfato sodico non si spiega in vitro, almeno nelle condizioni che possono trovare riscontro nel campo biologico, alcun antidotismo. Lo stesso risultato negativo si ebbe negli animali; a conferma riporto una sola esperienza.

Esperienza X. — Cavia di gr. 485.

14.15. Iniezione ipodermica nel fianco sinistro di gr. 0,005 di elleboreina in c.c. 2 di acqua e subito dopo, nello stesso sito, iniezione di cgr. 10 di persolfato sodico in c.c. 2 di acqua.

(La dose di elleboreina è di gr. 0,001 per ogni 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,02 per ogni mgr. di elleboreina.)

Rapido e caratteristico avvelenamento. Morte alle ore 14.27.

5° *Idrossilammina.*

Il persolfato di sodio ossida fortemente *in vitro* i sali di idrossilammina. Negli animali l'antidotismo diretto fra queste due sostanze è evidente, come risulta dalle esperienze che qui appresso riporto.

Esperienza XI. — Coniglio grigio di kgr. 1,755.

10.33. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,30 di cloridrato d'idrossilammina in c.c. 15 di acqua e immediatamente dopo c.c. 60 di soluzione di persolfato sodico all' 1 %.

Il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

Esperienza XII. — Coniglio grigio di kgr. 1,920.

11.10. Iniezione ipodermica di gr. 0,20 di cloridrato d'idrossilammina in c.c. 2 di acqua e subito dopo nello stesso sito iniezione di c.c. 40 di soluzione di persolfato di sodio all' 1 %.

Nessun fatto di avvelenamento. Il coniglio si mostrò perfettamente normale anche nei giorni seguenti.

Dando ora uno sguardo ai risultati delle esperienze sull'antidotismo diretto, si può concludere che il persolfato di sodio è un antidoto efficace della morfina, della stricnina e dell'idrossilammina, mentre non ha alcuna influenza di fronte alla veratrina ed all'elleboreina, malgrado che con la

prima di queste due ultime sostanze esso dia luogo alla formazione di un composto insolubile.

Tanto *in vitro* che *in vivo* l'efficacia del persolfato sodico resta inferiore a quella del permanganato di potassio, potendo questo ossidare sostanze che, come l'elleboreina e la veratrina, non vengono invece ossidate dal persolfato.

Noto qui di passaggio, per tornarvi poi in altro lavoro, che in alcune successive esperienze col permanganato di potassio ho constatato che esso non spiega alcuna influenza negli avvelenamenti da atropina e da nicotina.

II. Il persolfato di sodio come controveleno fisiologico.

Azione preventiva.

Come sopra ho notato le esperienze si limitano per ora alla stricnina. Ho sperimentato sulle cavie, sui conigli e sui cani, variando le dosi del veleno e del persolfato, come pure le vie di somministrazione.

Nell'esporre i protocolli di alcune delle ricerche eseguite, terrò lo stesso ordine già adottato nell'altro mio lavoro, aggruppando cioè le varie esperienze secondo la specie dell'animale soggetto di studio.

A) Cavie.

Esperienza XIII. — Cavia di gr. 397.

10.43. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,16 di persolfato di sodio in soluzione al centesimo.

10.58. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0016 di nitrato di stricnina in soluzione al 0,50 %.

(La dose di nitrato stricnico è perciò di gr. 0,0004 per 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

11 51. Fino a questo momento, anche se stimolata in tutti i modi, la cavia non ha presentato alcun fenomeno stricnico.

12.15. L'animale non presenta alcun segno di stricnismo: si mostra però pigro nei movimenti, ed ha ripetute emissioni di feci, prima di consistenza normale, poi diarroiche.

15.30. Malessere sempre più visibile; dispnea; morte.

In questa esperienza dunque la dose di cgr. 10 di persolfato sodico per ogni mgr. del sale di stricnina, data preventivamente all'animale, preservò questo dagli effetti della dose letale minima di stricnina, ma riuscì per sè stessa mortale. Assicuratomi, con esperienze di controllo, che nelle cavie si ha sempre la morte con dosi di persolfato sodico superiori a gr. 0,03 per ogni 100 gr. di peso per via ipodermica, provai la dose di gr. 0,06 di persolfato per mgr. di nitrato stricnico, e questa si dimostrò attivissima nel senso di preservare l'animale dagli effetti della successiva

immissione del veleno, mentre d'altra parte non ne alterò menomamente lo stato di salute. Valga a comprova di ciò la seguente ricerca.

Esperienza XIV. — Cavia di gr. 525.

12.52. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,135 di persolfato di sodio in c.c. 5 di acqua.

13.7. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0022 di nitrato di stricnina in c.c. 2,2 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è perciò di gr. 0,0004 per 100 gr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Nessun fenomeno stricnico, spontaneo o provocato, sino alle ore 17, in cui si sospende l'osservazione. La cavia si dimostrò sempre normale nei giorni successivi.

Allo scopo di potere spingere la dose di nitrato di stricnina al di là della minima letale, volli provare se anche con gr. 0,03 di persolfato sodico per ogni mgr. del sale alcaloideo si ottenesse del pari azione preventiva antidotica. Le ricerche fatte però mi diedero risultato costantemente negativo: valga ad esempio di tutte la seguente:

Esperienza XV. — Cavia di gr. 450.

13.40. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,054 di persolfato di sodio in c.c. 5 di acqua.

14. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0018 di nitrato di stricnina (soluzione al 0,50 ‰).

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,0004 per ogni 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,03 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

14.9. Evidenti segni di stricnismo.

14.11. Primo e forte accesso tetanico, cui ad intervalli variabili ne seguono molti altri, fino a che alle

14.28. la cavia muore in uno stato di consecutiva prostrazione generale.

Non fu pertanto possibile di elevare nelle cavie la dose di nitrato stricnico al di là della minima letale, poichè altrimenti si sarebbero dovute adoperare dosi di persolfato sodico per sè stesse mortali.

B) Conigli.

Esperienza XVI. — Coniglio grigio di kgr. 1,270.

10.5. Iniezione ipodermica di gr. 0,05 di persolfato di sodio in c.c. 10 di acqua.

10.25. Con la sonda gastrica si dà gr. 0,001 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di circa gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di persolfato di sodio di cgr. 5 per mgr. del sale alcaloideo.)

10.50. Nulla di anormale fino a questo momento.

11. Leggera ipereccitabilità. Il coniglio accorre avidamente al cibo offertogli.

11.20. Solo dietro forti stimoli si nota qualche cenno di stricnismo.

11.33. Improvvisamente l'animale spicca un salto e cade sul fianco in preda a forte accesso di tetano, cui ne seguono altri, ma più lievi, a brevi intervalli di tempo.

11.36. Il coniglio riesce a mettersi in piedi e va a rannicchiarsi in un cantuccio, dove resta in apparenza tranquillo.
11.52. L'animale, che fino a questo momento se ne è stato tranquillo, eccitato fortemente cade in tetano. Susseguono altri pochi accessi convulsivi e poi il coniglio si rimette in condizioni abbastanza buone.
12.15. Il coniglio se ne è stato in quiete in un angolo : solo dietro forti stimoli mostra segni di stricnismo.
12.47. Si riesce ad afferrare il coniglio, a tenerlo sospeso in aria per gli orecchi, senza provocare convulsioni.
15.10. Nuove convulsioni spontanee. Il periodo convulsivo si protrae abbastanza a lungo e in un forte accesso alle
15.30. l'animale muore.

Esperienza XVII. — Coniglio di kgr. 1,673.
12.25. Iniezione ipodermica di gr. 0,15 di persolfato sodico in soluzione al centesimo (fianco sinistro).
12.46. Con la sonda gastrica si danno gr. 0,0015 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

15.40. Sino a questo momento non si è osservata la menoma deviazione dal normale.

L'animale mostrasi in condizioni sempre fisiologiche nei giorni seguenti.

Esperienza XVIII. — Coniglio di kgr. 1,680.
11. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,34 di persolfato sodico in soluzione al 2 %.
11.20. Con la sonda gastrica gr. 0,0034 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di 0,002 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Il coniglio non mostrò in tutto il giorno e nei successivi la più lieve deviazione dal normale.

Esperienza XIX. — Coniglio grigio di kgr. 1,737.
11.20. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 11 di soluzione al centesimo di persolfato di sodio.
11.40. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0011 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,0006 per kgr.; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

12. Il coniglio se ne sta tranquillamente accoccolato; solo dietro forti stimoli mostra qualche dubbio accenno di stricnismo.
12.30. Il coniglio è del tutto normale, e così si mantiene nel resto della giornata e nelle successive.

Esperienza XX. — Coniglio bianco di kgr. 1.500.
12.51. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 18 di soluzione al centesimo di persolfato sodico.
13.11. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0018 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,0012 per kgr., cioè doppia di quella letale per via ipodermica; quella di persolfato sodico è di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

13.20. Il coniglio se ne sta tranquillo; stimolato però mostra evidenti segni di stricnismo.

13.22. Presenta di quando in quando dei sussulti, specie dietro qualche rumore.

13.24. Accesso tetanico, seguito a brevi intervalli da altri meno intensi.

13.27. Tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce e resta con la metà anteriore del tronco sollevata dal suolo, la posteriore sdraiata. Si può toccare il coniglio e prenderlo cautamente sulle braccia senza che si ridestino convulsioni.

13.38. Nel fare dei movimenti l'animale è preso da forte tetano. Segue un breve periodo di esaurimento generale, in cui alle

13.41. l'animale muore.

ESPERIENZA XXI. — Coniglio grigio di kgr. 1,185

13.5. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 22,5 di soluzione 1 °/o di persolfato sodico.

13.25. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0015 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato di stricnina è perciò di gr. 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,15 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

13.40. Il coniglio se ne è stato fino a questo momento tranquillo : comincia però a presentare tremito diffuso in tutto il corpo. Stimolato dà segni di avanzato stricnismo, ma non cade in tetano.

13.44. Forte accesso tetanico, cui ne seguono parecchi altri a brevi intervalli di tempo. Questo periodo dura fino alle

13.51. indi le convulsioni si dileguano ed il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro ansante.

13.53. Tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce, ricadendo ogni volta sul fianco.

14. Il coniglio fa già qualche passo.

14.50. L'animale è perfettamente tranquillo : solo se stimolato mostra qualche segno di stricnismo.

16.10. Il coniglio è del tutto rimesso.

ESPERIENZA XXII. — Coniglio grigio di kgr. 1,110.

12.37. Iniezione intraperitoneale di gr. 0,14 di persolfato sodico (soluzione 1 °/o).

12.52. Iniezione ipodermica di gr. 0,0014 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

La dose di nitrato stricnico è di + 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

12.59. Forte accesso tetanico, seguito da altri di varia intensità. L'animale resta a giacere sul fianco, con respiro dapprima fortemente affannoso, poi più calmo.

13.4. Riesce a rialzarsi e fa qualche passo con una certa sveltezza.

13.20. Il coniglio è in apparenza tranquillo; stimolato però mostra evidente ipereccitabilità.

13.42. L'animale è sempre più rimesso : compie più facilmente dei movimenti, ha respirazione tranquilla; stimolato continua a mostrarsi iperestesico.

15.35. Il coniglio può dirsi tornato al normale.

ESPERIENZA XXIII. — Coniglio bianco di kgr. 2.

12.3. Iniezione intraperitoneale di gr. 0,036 di persolfato di sodio in soluzione all' 1 %.

12.23. Iniezione ipodermica di gr. 0,0024 di nitrato di stricnina in soluzione in c.c. 15 di acqua

(La dose di stricnina è di gr. 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,15 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

In questa esperienza si ebbero varie alternative di gravi fenomeni di avvelenamento e di periodi di accenno di ritorno al normale, finchè l'animale soccombette, in uno stato di prostrazione generale, consecutiva a forti accessi di tetano, alle ore 14,56.

Prima di dare uno sguardo riassuntivo alle esperienze esposte, debbo far notare che con una dose doppia della letale di nitrato stricnico per via ipodermica, nei conigli, non sempre si riesce a salvare gli animali mercè la preventiva somministrazione di persolfato sodico, anche dandolo a dose di 20 cgr. per ogni mgr. del sale alcaloideo. Mi è parso di osservare, ma fo in proposito le più ampie riserve, che gli esiti negativi predominino nei conigli bianchi, i quali sarebbero perciò meno resistenti dei grigi all'azione della stricnina.

Vediamo ora quel che sorge dalle esperienze.

Iniettando il persolfato di sodio nel cellulare sottocutaneo e somministrando ulteriormente per bocca il nitrato di stricnina, si osserva che con 5 cgr. di persolfato per ogni mgr. del sale alcaloideo si ha, con una dose di gr. 0,0009 di nitrato di stricnina per kgr. di animale, avvelenamento a decorso piuttosto lento, ma seguito da morte. Con 10 cgr. di persolfato per mgr. del sale alcaloideo non si manifesta invece alcun segno di avvelenamento, anche quando si spinga la dose di nitrato stricnico a 2 mgr. per kgr. di peso.

Iniettando ipodermicamente il persolfato sodico e poi il sale di stricnina, pure ipodermicamente ma in sito diverso, limitando alla minima letale la dose di stricnina e dando il persolfato a dose di 10 cgr. per ogni mgr. del sale alcaloideo, si hanno solo fugaci accenni di stricnismo. Elevando al doppio della letale la dose di stricnina, tenendo ferma quella di persolfato a cgr. 10 per mgr., si ha avvelenamento seguito da morte; con cgr. 15 per mgr. si ha pure avvelenamento, da cui però gli animali per lo più si rimettono, pur non mancando i casi di morte anche con dosi maggiori di persolfato.

Gli stessi fatti si hanno iniettando il persolfato nella cavità peritoneale e facendo seguire l'iniezione per via ipodermica del nitrato di stricnina.

Dal complesso delle esperienze risulta pertanto che anche il persolfato di sodio merita nei conigli il titolo di controveleno fisiologico della stricnina, come già si desume dalle esperienze del Prof. BUFALINI sugli effetti della somministrazione della persodina *Lumière*.

C) **Cani**.

Nei cani, somministrando preventivamente il persolfato di sodio per via ipodermica o per iniezione nella cavità peritoneale in dosi varie (da gr. 0,10 fino a gr. 0,30 per ogni mgr. di nitrato stricnico) e poi il nitrato di stricnina per via gastrica o per via ipodermica in sito diverso, non riuscii mai a salvare gli animali, anche limitando alla minima letale la dose del veleno. Si ebbe, é vero, un grande ritardo, spesso nella manifestazione e sempre nel decorso dell'avvelenamento, ma nulla più di questo.

Anche col permanganato potassico ebbe a notarsi la maggiore difficoltà con cui si riesce nei cani ad opporsi all'avvelenamento stricnico di fronte a quel che si osserva nei conigli e nelle cavie; onde non può sorprenderci se con un ossidante meno energico, quale è il persolfato, almeno di fronte alle sostanze prese in esame, si abbiano risultati ancor meno soddisfacenti.

Stimo pertanto bastevole riferire una sola delle esperienze eseguite.

ESPERIENZA XXIV. — Cane di kgr. 3,500, digiuno da 24 ore.

14.45. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,35 di persolfato di sodio (soluzione 1 %).

15.15. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,0035 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,001 per kgr, di animale; quella di persolfato di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Fino alle ore 16,30 l'animale non presentò che leggera irrequietezza ed un accenno di intirizzimento degli arti nella deambulazione. Le convulsioni cominciarono alle 16,44, ma di leggera entità. Il primo accesso di tetano si ebbe alle 16,57, seguito poi a vari intervalli da altri di maggiore o minore intensità; negl'intervalli fra gli accessi il cane mostrò qualche volta un accenno a rimettersi, ma poi costantemente ricadde in preda ai fenomeni tossici. La morte avvenne alle 17.26.

Azione curativa.

Nel lavoro sul permanganato di potassio feci già rilevare che questa sostanza non esercita alcuna azione curativa apprezzabile negli animali precedentemente avvelenati con la stricnina. Lo stesso debbo ora affermare per il persolfato sodico.

Tanto nelle cavie, che nei conigli (sui cani era inutile tentare la prova) non riuscii mai a salvare gli animali precedentemente stricnizzati, anche quando si era adoperata la dose minima letale di nitrato stricnico e si interveniva col persolfato somministrandolo per le superficî che meglio si prestano all'assorbimento, in dose quanto più elevata si poteva, e intervenendo al momento in cui si manifestava il primo segno di azione stricnica.

Sarebbe di conseguenza superfluo riferire i protocolli delle esperienze.

Concludendo pertanto credo di potere affermare che il persolfato sodico può considerarsi, negli animali meno squisitamente sensibili alla stricnina, un controveleno fisiologico di questa sostanza, sempre però a titolo di agente preventivo, mentre manca invece qualsiasi azione curativa efficace.

Esperienze col percarbonato di sodio.

Ho adoperato il sale proveniente dalla fabbrica Kahlbaum, saggiandone il potere antidotico nei conigli e nei cani, nei soli avvelenamenti da stricnina e da veratrina. Non ho potuto estendere, così come avrei desiderato, le mie ricerche, perchè, a causa di alterazioni subite, mi venne a mancare il farmaco.

Con la veratrina *(cloridrato)* ebbi risultati negativi anche nel caso della contemporanea somministrazione del percarbonato, in dose rilevante e per la stessa superficie; ritengo pertanto inutile riferire le relative esperienze.

I. Antidotismo diretto.

Esperienza XXV. — Coniglio grigio di kgr. 1,600.

13.41. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,00144 di nitrato stricnico in 10 c,c. di acqua e subito dopo gr. 0,144 di percarbonato di sodio in soluzione al 0,50 %.

(La dose di nitrato di stricnina risulta di gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di percarbonato di gr. 0,10 per mgr. del sale alcaloideo.)

Nessun fatto di avvelenamento nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

Esperienza XXVI. — Coniglio grigio di kgr. 1,500.

14.50. Con la sonda si introducono nello stomaco gr. 0,003 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua e subito dopo gr. 0,30 di percarbonato di sodio in soluzione all'1 %.

(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,002 per kgr. di peso; quella di percarbonato di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Fino alle ore 16.15 l'animale presentò solo leggeri accenni di stricnismo; anche stimolato fortemente non si riuscì a provocare vere convulsioni.

L'indomani il coniglio mostravasi in condizioni perfettamente fisiologiche.

Nei cani somministrando per bocca il nitrato di stricnina alla dose di gr. 0,001 per kgr. di peso, ed il percarbonato di sodio, subito dopo e pure per bocca, in dose di gr. 0,15 per mgr. del sale alcaloideo, si ebbe un periodo abbastanza lungo di convulsioni, le quali però non raggiunsero il vero grado di tetano; dopo gli animali andarono rimettendosi.

Con gr. 0,004 di nitrato stricnico per kgr. e gr. 0,20 di percarbonato per mgr. del sale alcaloideo, si ebbe rapido avvelenamento seguito da morte. Non potei, per la ragione dianzi cennata, ripetere le esperienze variando opportunamente le dosi.

II. Il percarbonato di sodio come controveleno fisiologico.

Mi sono limitato allo studio dell'azione preventiva.

Nei cani ebbi risultati negativi, anche dando preventivamente il percarbonato per via ipodermica e dopo il sale di stricnina per bocca alla dose di mgr. 1 per kgr. Non potei però moltiplicare le ricerche.

Nei conigli, dando prima il percarbonato per via ipodermica e poscia il sale di stricnina per bocca, non ebbi alcun fenomeno di avvelenamento quando la prima sostanza venne usata nella proporzione di gr. 0,20 per ogni mgr. della seconda, e la dose di questa fu di soli gr. 0,009 per kgr. di peso. Con la stessa proporzione di percarbonato e gr. 0,002 per kgr. di peso di sale stricnico, osservai avvelenamento piuttosto grave, dal quale però il coniglio si riebbe. Anche qui non mi fu dato seguire più attentamente lo studio, per cui stimo inutile soffermarmi più oltre sull'argomento.

In deffinitiva risulta dal complesso delle esperienze che anche il percarbonato di sodio spiega azione antidotica (considerando questa tanto dal punto di vista dell'antidotismo diretto, che da quello riguardante l'influenza come controveleno fisiologico), più o meno efficace secondo la natura delle sostanze tossiche e la specie degli animali.

Come conclusione generale credo di potere affermare che i risultati delle presenti ricerche sono una conferma, di non trascurabile interesse, delle deduzioni alle quali venni nel lavoro precedente.

Spero fra non molto di presentare altre ricerche che valgano a dimostrare sempre meglio l'efficacia dell'ossigeno attivo come antidoto e controveleno fisiologico.

Palermo, Gennaio 1904.

Sur le sort de l'alcool trichlorisopropylique dans l'organisme

PAR

LE Dr E. IMPENS.

La substitution d'éléments halogènés à un ou plusieurs atomes d'hydrogène, rend les alcools sensiblement plus résistants à l'oxydation. L'organisme ne parvenant que difficilement à se préserver de leur action nocive par la destruction de leur molécule, les transforme en combinaisons inoffensives, en les conjugant avec l'acide glycuronique. Il se débarrasse des aldéhydes halogènés d'une manière analogue ; mais comme il ne peut les conjuguer directement, il les réduit d'abord à l'état d'alcools correspondants.

L'hydrate de chloral, par exemple, est transformé en alcool trichloréthylique et puis éliminé par les urines, combiné avec l'acide glycuronique sous forme d'acide urochloralique, ainsi que Külz l'a démontré.

L'alcool trichlorisopropylique, dont j'ai fait connaitre récemment les propriétés somnifères intéressantes et la valeur thérapeutique (Therap. Monatsh. 1903, fasc. 9 et 10) ne fait pas exception à cette règle.

En effet l'urine d'un animal auquel on a administré de ce produit, réduit énergiquement la liqueur de Fehling et dévie la lumière polarisée à gauche. Il n'est pas probable toutefois que la totalité de l'alcool ingéré soit conjuguée avec l'acide glycuronique. Une certaine quantité est vraisemblablement détruite dans l'organisme.

L'expérience suivante tend à le prouver. Les urines d'un lapin ayant reçu per os 1,23 gr. d'alcool trichlorisopropylique, furent recueillies pendant 2 jours et demi, débarrassées des chlorures inorganiques par précipitation par le nitrate d'argent en présence d'acide nitrique, puis alcalinisées avec de la baryte caustique et bouillies 24 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Le chlore organique, mis en liberté de cette façon, fut précipité à son tour par le nitrate d'argent, après acidification par l'acide nitrique, et dosé sous forme de chlorure d'argent.

L'alcool trichlorisopropylique ingéré contenait 0,801 gr. de chlore; dans les urines je retrouvai 0,507 gr. de chlore organique; environ 60 % du produit avaient donc passé par le rein.

Le reste devait avoir été oxydé, après déplacement des atomes de chlore; car on ne peut admettre qu'il ait été éliminé par la voie respiratoire, attendu que l'air expiré ne présente jamais que des traces impondérables d'alcool trichlorisopropylique, ni qu'il soit resté en dépôt dans l'organisme, puisque deux jours et demi après l'administration, les urines ne contenaient plus de substance réduisant la liqueur de FEHLING.

L'alcool trichlorisopropylique se combine-t-il avec l'acide glycuronique sans subir de modification?

Pour élucider cette question il fallait isoler des urines le produit de cette combinaison. La préparation ne fut pas facile, et ce ne fut qu'après de nombreux essais que je parvins à obtenir un sel assez pur pour pouvoir être analysé.

Je suivis d'abord le procédé indiqué par KÜLZ pour isoler l'acide urochloralique. Les urines d'un chien ayant ingéré 24 gr. d'alcool trichlorisopropylique en 5 jours, furent réunies, neutralisées et évaporées au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. Le résidu fut acidifié par de l'acide sulfurique dilué et extrait à 4 reprises différentes par chaque fois 600 c.c. d'un mélange d'une partie d'alcool et de 2 parties d'éther. Les extraits éthéro-alcooliques réunis furent neutralisés par la baryte caustique, après que l'éther eut été chassé; puis la liqueur fut filtrée et concentrée au bain-marie. Lorsque tout l'alcool fut évaporé, le résidu fut additionné d'acétate neutre de plomb. Le précipité formé ne contenait aucune substance réduisant la liqueur de FEHLING. Le filtrat fut traité par l'acétate basique de plomb. Le précipité volumineux des sels basiques de plomb fut réuni soigneusement sur un filtre et lavé à l'eau distillée. Puis il fut décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le filtrat clair et peu coloré obtenu après séparation du sulfure de plomb, fut neutralisé par la baryte caustique et réduit à un petit volume au bain-marie. Les sels de baryum furent alors transformés en sels de sodium par addition de sulfate de sodium, puis la solution fut débarrassée du sulfate de baryum par filtration et évaporée à sec. Le résidu fut repris par de l'alcool à froid et la solution alcoolique fut précipitée par l'éther en excès. Cette opération fut répétée à trois reprises; mais le précipité obtenu resta toujours sirupeux, au lieu de cristalliser comme le fait l'urochloralate de sodium.

Le précipité sirupeux fut alors séché dans le vide sur l'acide sulfurique, repris par de l'alcool absolu et enfin reprécipité par l'éther de pétrole. De

cette façon j'obtins un produit solide, blanc, floconneux, assez peu soluble dans l'alcool absolu à froid, plus soluble dans ce milieu à chaud. Les solutions alcooliques concentrées chaudes laissèrent déposer à froid le sel de sodium de l'acide trichlorisopropylglycuronique, sous forme de petits cristaux incolores très déliquescents.

Pour pouvoir analyser ce sel il fallut le sécher 4 jours durant à 100 degrés dans l'appareil de MEYER.

Afin de doser le chlore, je décomposai une certaine quantité du produit par la baryte caustique, à l'ébullition au réfrigérant ascendant, et précipitai le chlorure de baryum formé par le nitrate d'argent en présence d'acide nitrique. 0,5451 gr. du sel de sodium me donnèrent ainsi 0,6488 gr. de chlorure d'argent; théoriquement il en aurait fallu 0,6491 gr., le poids moléculaire du trichlorisopropylglycuronate de sodium étant de 361,5.

L'erreur était donc faible et ne comportait que 0,05 %.

Le sel de sodium étant peu maniable à cause de son hygroscopicité, j'essayai de préparer le sel de baryum. Dans ce but, le filtrat du sulfure de plomb, obtenu comme je l'ai indiqué plus haut, et neutralisé par de la baryte caustique, fut évaporé à sec et repris par de l'alcool bouillant. La solution claire fut précipitée par de l'éther en grand excès; le précipité, après avoir été séché plusieurs jours dans le vide sur de l'acide sulfurique, fut redissous dans de l'alcool à froid. Par addition d'éther de pétrole à cette solution incolore j'obtins enfin le sel de baryum dans un état de pureté suffisant pour l'analyse. C'etait une poudre blanche, amorphe, peu hygroscopique.

0,7340 gr. de ce sel, séché à 100 degrés dans l'appareil de MEYER, me donnèrent à l'analyse 0,7772 gr. de chlorure d'argent. Le poids moléculaire du sel de baryum est de 407; théoriquement il aurait fallu trouver 0,7763 gr. de chlorure d'argent. L'erreur n'était donc que de 0,11 % et était probablement due à la présence de traces de chlore inorganique.

Les résultats concordants de ces deux dosages suffisaient à élucider la constitution de l'acide trichlorisopropylglycuronique. Il est bien évident que l'alcool chloré dont nous nous occupons se combine dans l'organisme à l'acide glycuronique sans subir aucune altération.

Je tenais toutefois à obtenir un sel nettement cristallisé et non hygroscopique. Pour arriver à cette fin j'opérai comme suit :

Les urines de deux chiens ayant reçu ensemble 60 gr. d'alcool trichlorisopropyliqne, furent réunies et traitées par la mixture barytique (mélange de solution de chlorure de baryum et d'eau de baryte concentrée). Après séparation du précipité obtenu, le filtrat fut neutralisé par l'acide

sulfurique et réduit à un faible volume au bain-marie. Le résidu de l'évaporation fut débarrassé par filtration du sulfate de baryte formé et additionné d'acétate neutre de plomb. Le filtrat limpide et passablement décoloré déjà, fut traité ensuite par l'acétate basique de plomb. Le précipité obtenu, séparé à la trompe et lavé avec beaucoup d'eau distillée, fut décomposé par l'acide sulfurique dilué. Le filtrat du sulfate de plomb fut soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré afin d'éloigner les dernières traces de plomb. Après filtration la liqueur fut neutralisée par de l'oxyde de zinc. L'excès d'oxyde de zinc fut séparé par filtration; le filtrat fut évaporé à sec, le résidu repris par de l'alcool à froid. La solution alcoolique laissa à l'évaporation un résidu sipureux peu soluble dans l'eau. Il fut traité à plusieurs reprises par de l'eau bouillante. Les solutions aqueuses ainsi obtenues, déposèrent à l'évaporation le sel de zinc de l'acide trichlorisopropylglycuronique, sous forme de paillettes cristallines blanches qu'il fut facile de purifier par recristallisation. Le sel de zinc, à l'inverse des sels de sodium et de baryum, est assez peu soluble dans l'eau et n'est pas du tout hygroscopique.

A l'analyse 0,5554 gr. de ce sel me donnèrent 0,6438 gr. de chlorure d'argent; la quantité théorique que j'aurais dû trouver était de 0,6444, le poids moléculaire du sel de zinc étant de 371.

L'erreur n'était donc que de 0,09 °/₀.

En partant du sel de zinc il me fut aisé de préparer l'acide glycuronique lui-même. Le sel fut suspendu dans l'eau distillée et soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré. La solution incolore, séparée par filtration du sulfure de zinc, fut évaporée à sec et j'obtins ainsi l'acide trichlorisopropylique sous forme d'une masse cristalline, très hygroscopique, fondant vers 135°, en se décomposant partiellement. (Après un séjour de 7 mois dans le dessiccateur, le point de fusion fut trouvé à 140°.)

3,8411 gr. de cet acide furent employés pour le dosage du chlore; je trouvai 4,8660 gr. de chlorure d'argent au lieu de 4,8706 indiqués par le calcul, soit une erreur de 0,09 °/₀.

Les solutions aqueuses de l'acide trichlorisopropylglycuronique dévient à gauche la lumière polarisée et réduisent à l'ébullition directement la liqueur de FEHLING sans qu'il soit nécessaire de libérer l'acide glycuronique au préalable, par l'action hydrolysante d'un acide minéral.

En distillant une solution aqueuse de trichlorisopropylglycuronate de zinc avec de l'acide sulfurique dilué, j'obtins une liqueur ayant l'odeur aromatique, caractéristique de l'alcool trichlorisopropylique. Tandis que cette liqueur ne donnait avec le nitrate d'argent directement aucun précipité,

elle donna avec ce réactif, après ébullition préalable avec la baryte caustique, un volumineux précipité de chlorure d'argent, insoluble dans l'acide nitrique.

Il était donc probable qu'elle contenait l'alcool trichlorisopropylique séparé par hydrolyse de l'acide glycuronique. Pour isoler l'alcool et être à même de le caractériser, j'épuisai la liqueur par une quantité d'éther aussi faible que possible; l'éther évaporé à froid laissa une huile qui cristallisa immédiatement au contact d'un mélange réfrigérant. Les cristaux ainsi obtenus avaient tous les caractères de ceux de l'alcool trichlorisopropylique.

Je crois avoir prouvé par les diverses expériences que je viens de relater, que l'alcool trichlorisopropylique se combine dans l'organisme sans aucune modification à l'acide glycuronique et est éliminé par les urines en majeure partie sous forme d'acide glycuronique conjugué.

Elberfeld, 8 février 1904.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.
(DIRECTEUR : PROF. HENRIJEAN.)

Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline

PAR

LE Dr V. NEUJEAN.

Introduction.

Nous devons aux travaux d'OLIVER et SCHAEFER (1), de CYBULSKI (2) et SZYMONOWICZ (3) la connaissance des effets circulatoires des extraits de glande surrénale. L'action hypertensive de ceux-ci, d'origine exclusivement périphérique pour les premiers auteurs, ainsi que pour FRÄNKEL (4), VELICH (5), BIEDL (6) et GOTTLIEB (7), serait au contraire d'origine centrale pour CYBULSKI, SZYMONOWICZ, CYON (8) et BORUTTAU (9). La première théorie a été récemment encore soutenue par LIVON (10). L'action des extraits capsulaires sur les vaisseaux cérébraux est restée, jusqu'à présent, controversée. Nous y reviendrons dans le cours de notre travail. Les phénomènes produits du côté du cœur ont fait, pour leur part, l'objet de nombreuses recherches. Alors que OLIVER et SCHAEFER, CYBULSKI, CYON, BIEDL et REINER (11), GOURFEIN (12), AMBERG (13), font intervenir une excitation du centre du pneumogastrique.

SZYMONOWICZ, VELICH (14) admettent une excitation consécutive des accélérateurs et même des ganglions intracardiaques eux-mêmes. L'action tonicardiaque est actuellement bien établie par GOTTLIEB, CLOPATT (15), CRILE VON FÜRTH (16), HEDROM (17), CLEGHORN (18) qui ont pu grâce à l'adrénaline ranimer des animaux intoxiqués par le chloral, le chloroforme, asphyxiés, électrocutés.

Du côté de la respiration, tous les auteurs ont constaté dans l'intoxication par l'extrait capsulaire, une dyspnée progressive suivie d'arrêt définitif de la respiration avant l'arrêt du cœur [FOA et PELLACANI (19), GARNIERI et MARINO ZUCCO (20), GLUZINSKI (21), TIZZONI (22), ALEZAÏS et ARNAUD (23)]. Avec des doses physiologiques, on obtient, d'autre part, une diminution d'amplitude des mouvements respiratoires [CYBULSKI, BORUTTAU, LÉPINE (24)], et, comme nous le verrons plus loin, une véritable apnée, nous aurons l'occasion de reprendre tous ces phénomènes dans le cours de nos recherches.

Mais avant d'exposer celles-ci en détail, il nous faut dire quelques mots du principe actif des extraits de glande surrénale.

Lors de la découverte par OLIVER et SCHAEFER, CYBULSKI et SZYMONOWICZ de l'action hypertensive des extraits de capsules surrénales, on n'ignorait pas l'existence dans ces organes d'une substance particulière; on n'en connaissait seulement que quelques propriétés chimiques et sa vive toxicité.

Déjà en 1856, VULPIAN (25) constata que sur la surface de section d'une capsule surrénale, la substance médullaire prend sous l'influence du perchlorure de fer une coloration verte qui va en s'accentuant lentement. L'eau iodée produisit, dans les mêmes conditions, une teinte rose-carmin. Les solutions alcooliques ou aqueuses d'extrait capsulaire présentèrent des réactions identiques. La présence exclusive de la substance particulière qui jouit de ces propriétés dans les capsules et dans le sang de la veine capsulaire, amenèrent l'auteur à la considérer comme un produit de secrétion spécifique des capsules.

Ces observations furent confirmées l'année suivante par VIRCHOW (26) et en 1866 par ARNOLD (27) qui établit de nouvelles propriétés du chromogéne surrénal, notamment son insolubilité dans l'éther et sa précipitation par l'acétate de Pb en présence d'ammoniaque.

KRUKENBERG (28) en 1885, conclut à l'existence, dans les capsules surrénales, de plusieurs chromogènes et identifia avec la pyrocatéchine, celui qui donne avec la perchlorure de fer, la coloration verte caractéristique.

GUARNIERI et MARINO ZUCCO, dans leurs recherches sur la toxicité des extraits capsulaires en se basant sur la présence dans les capsules surrénales de neurine et d'acide phosphorique, admirent que la substance active et toxique de ces organes est un sel (probablement un phosphate) de neurine.

OLIVER et SCHAEFER, tout en avouant leur ignorance sur la nature

chimique de la substance qui produit l'hypertension, prouvèrent toutefois qu'il ne peut s'agir de la neurine. Celle-ci, en effet, en injection intraveineuse, fournit un tracé qui n'est nullement comparable aux tracés obtenus avec l'extrait capsulaire. On y remarque toujours une hypotension primitive, puis une très légère hausse de pression à laquelle fait rapidement suite une dépression permanente.

Cervello (29), cependant, a obtenu avec la neurine des hausses de pression considérables; mais comme le font justement remarquer les auteurs anglais, Cervello a eu recours à des doses massives de neurine qui ne peuvent être comparées aux doses minimes d'extrait capsulaire, nécessaires pour obtenir le même effet. D'ailleurs, la quantité de neurine contenue dans la dose d'extrait capsulaire nécessaire pour obtenir l'hypertension, ne peut être que tout à fait insignifiante.

Les recherches ultérieures, faites dans le but de déterminer et d'isoler le principe actif des capsules surrénales, furent très nombreuses.

En 1896, Fraenkel (30) obtint, en traitant une solution alcoolique d'extrait surrénal par l'acétone et en précipitant le filtrat par l'éther, un produit sirupeux présentant les propriétés hypertensives caractéristiques de l'extrait et qu'il appela sphigmogénine. Cette substance, tout en étant un corps voisin de la pyrocatéchine, s'en différencie cependant en ce qu'elle se colore en rouge avec l'eau de chaux et en ce qu'elle ne réduit pas l'oxyde de Cu en solution alcaline.

Un peu plus tard, Muhlmann (31) obtint la pyrocatéchine en traitant un extrait capsulaire par la chaleur et l'acide chlorhydrique. Il en conclut que le principe actif des capsules surrénales est un corps très voisin de la pyrocatéchine.

Cependant, les recherches de Boruttau et de Langlois montrèrent que le principe actif des capsules et la pyrocatéchine ne peuvent être identifiés. Le premier auteur, en effet, insista spécialement sur la plus grande toxicité de la pyrocatéchine et sur les convulsions musculaires et respiratoires que produit l'injection intraveineuse de ce corps.

Les tracés de Langlois sont, sous ce rapport, des plus démonstratifs. Une dose de pyrocatéchine certainement supérieure à celle qui pourrait être contenue dans une même dose d'extrait ne produit, outre les convulsions musculaires et respiratoires, qu'une hypertension très légère.

Les travaux de Moore (32) ont d'ailleurs démontré que le principe hypertensif des capsules et le chromogène, qui donne la coloration verte avec du perchlorure de fer, sont deux groupements moléculaires parfaitement distincts.

ABEL (33), après une longue série de recherches, prétendit avoir isolé la substance active des capsules surrénales. Celle-ci serait une base instable, ayant pour formule $C_{17}H_{15}NO_4$. Ce corps peut être isolé de l'extrait aqueux de la glande à l'état de combinaison benzoylée, et, régénéré de cette combinaison, il peut se conserver à l'état libre. L'auteur affirme la nature alcaloïdique de la substance qu'il a préparée, et la présence dans sa molécule, d'un noyau pyrolique. Cette substance, à laquelle ABEL a donné le nom d'épinéphrine, jouit de toutes les propriétés sphygmogénétiques des extraits capsulaires et passe dans l'urine à l'état d'uroérythrine colorant en rose les sédiments uratiques. D'autre part, O. von FÜRTH prétendit, à son tour, avoir isolé le principe actif des glandes surrénales. Cette substance, nommée par l'auteur suprarénine aurait, d'après l'analyse, pour formule $C_5H_7NO_2$ ou $C_5H_9NO_4$ et serait une di- ou -tétra hydro-oxypyridine, en somme, un corps très voisin de la pipéridine ou hexahydro-oxypyridine.

De fait, les recherches de BORUTTAU et de VELICH, ont montré l'analogie d'action physiologique de la pipéridine et de l'extrait capsulaire. Il existe cependant encore entre les deux substances, des différences très nettes, dont la plus importante consiste en une action diamétralement opposée sur la respiration.

Il ne semble pas cependant que les corps isolés par ABEL et von FÜRTH, représentent bien le principe actif des glandes dans toute sa pureté.

Ces auteurs, en effet, ne sont pas parvenus à obtenir leur principe actif à l'état cristallin et, d'autre part, MOORE et PURINTON (34), en employant un procédé d'extraction aussi simple que possible (Ebullition de l'extrait aqueux acidulé pour éliminer les substances albuminoïdes, et précipitation des impuretés par l'acétate de Pb) ont obtenu une substance amorphe qui, à la dose de 7/1000 de milligr., est suffisante pour élever la pression artérielle, alors que l'épinéphrine et la suprarénine ne donnent le même effet physiologique qu'à des doses beaucoup plus fortes.

L'adrénaline et ses sels préparés par TAKAMINE, d'une pureté chimique, que montre la cristallisation, possèdent, à des doses infinitésimales, toutes les propriétés caractéristiques des extraits capsulaires.

Le chlorhydrate d'adrénaline, à la dose de 10/1000 de milligr. par kilogr. d'animal, élève chez le chien la tension artérielle de 14 millimètres de Hg.

Nous nous sommes, dans nos recherches, servi soit de la solution commerciale au millième de chlorhydrate d'adrénaline, soit de l'adrénaline basique et cristallisée que nous dissolvions dans la proportion de 1 pour 1000

avec addition d'une goutte de HCl du commerce, nécessaire pour obtenir la dissolution parfaite.

Ces solutions étaient, pour les expériences, diluées avec la solution physiologique de chlorure sodique à 7 ‰, dans le but d'obtenir une solution de chlorhydrate d'adrénaline au dix millième.

De l'exposé historique que nous avons fait, il ressort que la plupart des phénomènes circulatoires et respiratoires, produits par administration intraveineuse de principe actif de capsules surrénales, sont loin d'être élucidés.

Nous avons, dans ce travail, entrepris de résoudre les questions restées obscures ou sur l'interprétation desquelles les auteurs ne sont pas d'accord.

I. Action de l'adrénaline sur la circulation générale.

Analysons d'abord les phénomènes graphiques observés chez un chien à la suite d'une injection intraveineuse de chlorhydrate d'adrénaline.

Expérience I. — Tableau I.

Chien de 6 kilogr. anesthésié par un centigr. de morphine par kilogramme.

Pression sanguine mesurée dans la carotide gauche reliée au kymographe de LUDWIG. Canule dans la veine jugulaire droite. Pneumographe de KNOLL. Temps en secondes.

La pression moyenne, le nombre de pulsations et des respirations sont dans ce tableau notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	141	11	3
Injection dans la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	138	11	3
	165	10	3
	199	9	9
	201	9	3
	203	10	3
	202	10	2
	203	11	3
	202	13	3
	198	12	2
	201	14	3
	203	16	4
	204	17	3
	199	16	3
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 40 secondes.			
	186	19	4
	183	19	3
	175	20	3

Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 30 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	141	22	3
	139	22	4
	134	22	3
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 1 minute.			
	115	23	3
	120	23	3
	123	24	3
A partir de la 3e sec., excitation du vague droit dans la continuité pendant 3 sec.	112	20	9
	136	12	3
A partir de la 2e sec., excitation du vague droit dans la continuité pend. 10 sec.	98	10	3
	87	16	2
	137	20	1
	143	19	3
	139	19	3
A partir de la 8e sec., excitation du vague gauche dans la continuité durant 9 sec.	139	22	3
	99	10	7
	124	18	3
	140	17	3
	142	16	2
	141	15	3
	140	17	3

La pression sanguine nous intéressera seule dans ce tableau. Nous voyons que quelques secondes après la fin de l'injection d'adrénaline la pression sanguine commence à monter brusquement pour atteindre en une minute environ son maximum dépassant ici de 62 millimètres de Hg. la pression initiale.

Cette hypertension se maintient pendant 80 secondes environ, puis fait place à un retour insensible vers la normale.

Ce tracé est absolument identique à ceux publiés par tous les auteurs qui se sont occupés de l'action vasculaire d'adrénaline ou des extraits capsulaires.

Nous insisterons cependant sur l'hypotension qui suit toujours l'hypertension initiale. La pression sanguine, en effet, revenue à la normale, continue sa descente et tombe dans notre cas jusqu'à 115 millim. de Hg soit 26 millimètres sous la normale pour revenir ensuite au niveau initial.

Le même tableau se reproduit avec des doses infinitésimales d'adrénaline.

TAKAMINE avait obtenu avec une dose de 10 millièmes de milligramme par kilogramme de chien une hausse de pression sanguine de 14 millim. de Hg.

Nous avons fait plusieurs expériences au moyen de doses minimes d'adrénaline et nous donnons ci-dessous un tableau montrant que cette substance semblerait encore plus active que TAKAMINE ne l'admet.

Expérience II.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Pression carotidienne droite. Canule dans la jugulaire gauche. Pneumographe de KNOLL.

Pressions et pouls notés de 10 en 10 secondes. Injection de 3 c.c. de solution d'adrénaline à 1 pour 100.000, soit 5 millièmes de milligramme par kilogr. d'animal.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	124	25
Injection. Durée : 9 secondes.	129	26
	149	19
	138	18
	140	25
	129	28
	119	28
	113	28
	107	26
	107	26
	98	26
	98	26
	100	26
	101	27
	102	25
	106	25
	109	27
	111	26
Arrêt de l'appareil enregistreur pendant 30 secondes.		
	120	27
	120	27
Arrêt de l'appareil enregistreur pendant 30 secondes.		
	123	25
	124	25
	123	25

Dans cette expérience une dose de 5 millièmes de milligr. par kilogr. d'animal a élevé la tension sanguine de 23 millimètres de Hg.

Il est intéressant de remarquer que l'hypotension consécutive est également très notable et que sa durée est beaucoup plus marquée que la durée de l'hypertension. Ce fait tendrait à prouver que l'excitation de l'appareil vaso-constricteur si faible soit-elle est suivie de sa paralysie maximale ou à peu près.

Les tracés volumétriques d'organes, publiés par OLIVER et SCHAEFER et

l'action anémiante constatable de visu des applications locales d'adrénaline ne peuvent laisser aucun doute sur la cause de l'hypertension. Il s'agit d'une vaso-constriction intense générale dans le cas d'injection intraveineuse et limitée au point d'application dans le cas de badigeonnage local.

Il ne peut être question de contester l'action périphérique de l'extrait capsulaire et de l'adrénaline. Les résultats obtenus par application locale de la substance en font foi. CYBULSKI et SZYMONOWICZ qui n'ont plus constaté d'hypertension aprés section de la moelle ont certainement été induits en erreur par l'état de shock traumatique provoqué par la préparation de l'animal en expérience.

Nous avons pratiqué plusieurs injections intraveineuses d'adrénaline chez des chiens à moelle cervicale sectionnée à différents niveaux et toujours nous avons noté une très forte hypertension. Le tableau ci-dessous et le graphique auquel il correspond sont d'ailleurs à cet égard des plus démonstratifs.

Expérience III. — Tableau III. — Graphique III.

Chien de 12 kilogr. Anesthésié par 10 centigr. de morphine et le chloroforme. Section de la moelle au niveau de la 5e vertèbre cervicale. Respiration artificielle non inscrite.

Avant l'injection la pression carotidienne gauche est de 59 millimètres de Hg, le nombre de pulsations en 20 secondes de 24.

On injecte dans la jugulaire droite 10 c.c. d'une solution d'adrénaline au dix millième. Durée de l'injection 41 secondes.

Le tableau donne les variations de pression et de pouls de 20 en 20 secondes.

Pression en millim. de Hg.	Pouls en 20 secondes
125	14
160	12
171	13
177	13
181	14
190	14
182	15
170	17
160	18
162	18
153	16
150	19
132	20
137	20
126	26
120	33
100	36

Ce graphique n'a pas été continué jusqu'à production d'une hypotension après le retour de la pression à la normale.

Cette hypotension existe cependant également chez les animaux à moelle sectionnée comme le montrent le tableau IX et le graphique IX auquel il correspond.

Ce fait prouve qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer, comme Cyon, une paralysie du centre vaso-moteur, pour expliquer l'hypotension suivant chez un animal à moelle cervicale intacte la hausse de pression produite par injection intraveineuse d'adrénaline.

Le mésentère de la grenouille sur lequel on dépose une goutte de solution d'adrénaline montre toujours après la vaso-constriction initiale, une vaso-dilatation très accusée et très longue; d'autre part, les hémorragies secondaires constituent un des grands inconvénients des applications locales d'adrénaline utilisées dans un but thérapeutique.

Dans ces cas, comme dans le cas de section préalable de la moelle, il ne peut naturellement être question pour expliquer la vaso-dilatation secondaire, ni d'une fatigue du centre vaso-constricteur, ni d'une excitation du centre vaso-dilatateur; il ne peut s'agir que d'une paralysie vasculaire d'origine purement périphérique.

La question de savoir si oui ou non le centre vaso-moteur intervient dans la production de la hausse de pression amenée par l'adrénaline, est intimement liée aux phénomènes vasculaires dont le cerveau est le siège sous l'influence d'une injection de principe capsulaire.

N'oublions pas, en effet, que le degré d'anémie ou d'hypérémie cérébrales provoque des différences notables dans la façon d'agir de tous les centres, vaso-moteur-modérateur et respiratoire de la moelle allongée.

La question de l'action cérébrale de l'adrénaline sera plus loin longuement discutée et, à ce propos, nous aurons l'occasion de donner notre avis sur la façon de se comporter du centre vaso-moteur.

L'examen du tableau I rend également compte du ralentissement du pouls survenant au début de la hausse de pression sanguine. Ce phénomène est absolument constant et d'ordinaire beaucoup plus prononcé que ce tableau ne l'indique.

Le graphique résumé dans le tableau IV est, à cet égard, beaucoup plus démonstratif.

Expérience IV. — Tableau IV. — Graphique IV.

Chien de 8 kilogr., anesthésié par 8 centigr. de morphine. Pression carotidienne gauche. Canule placée dans la veine jugulaire droite et reliée à une burette graduée. Respiration non inscrite.

Pression et nombre de pulsations notés de 10 en 10 secondes.

	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	141	47
A partir de la 4e seconde, injection dans la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000. Durée de l'inj., 11 sec.	167	41
	174	10
	182	7
	198	16
	196	20
	194	18
	186	21
	194	15
	165	14
	155	22
	151	31
	137	35
	122	41

Ce ralentissement du pouls se produit également après injection de très minimes doses d'adrénaline comme le montre l'expérience II.

L'excitation du vague faite dans la continuité au moment de la production du ralentissement des contractions cardiaques augmente encore la bradycardie comme en fait foi le tableau ci-dessous.

Expérience V. — Tableau V. — Graphique V.

Chien de 5 kilogr. Morphine 5 centigr. Pression carotidienne gauche. Canule dans la jugulaire droite. Pneumographe de KNOLL.

Pression, pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	99	29	4
Injection de 5 c.c. d'adrénaline 1/10.000 Durée de l'injection 6 secondes	109	27	4
	162	20	2
A partir de la 5e sec., excitation du vague dans la continuité pendant 19 secondes.	191	21	3
	162	14	6
	131	11	2
	179	18	2
	172	18	2
	165	20	2
	161	22	2
	154	23	2

Dans ce cas, nous ne faisons qu'augmenter l'excitation du vague amenée par l'injection d'adrénaline. Il est incontestable que le noyau bulbaire du vague est influencé, soit directement soit indirectement par le principe actif de la glande surrénale.

Les auteurs cependant, d'après l'exposé historique que nous avons

fait, ne sont pas d'accord sur le mécanisme intime de cette excitation du pneumogastrique. Ici encore, c'est la connaissance des phénomènes qui se passent du côté du cerveau qui peut seule résoudre la question et nous abandonnerons ce sujet, quitte à le reprendre in extenso dans le chapitre de notre travail traitant de l'action de l'adrénaline sur la circulation cérébrale.

Nous avons vu que tous les auteurs constatèrent, après section des vagues au cou, la disparition de ce ralentissement du pouls et la production d'emblée de la tachycardie qui, chez l'animal à pneumogastriques intacts suit toujours le ralentissement initial.

Nous ne pouvons nous ranger à cet avis et l'examen de tous nos graphiques, pris chez des chiens à pneumogastriques coupés, nous a montré que toujours cette accélération est précédée d'un ralentissement très peu prononcé et d'une durée très brève.

Expérience VI.

Chien de 7 3/4 kilogr. Morphine 5 centigr. Pneumogastriques coupés. Pression carotidienne gauche. Canule dans la jugulaire droite.

Pression, pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	115	29	2
A partir de la 4e sec., injection (jugulaire) de 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000. Durée de l'injection 9 secondes.	121	27	2
	190	28	2
	249	30	1
	254	30	2
	255	32	2
	254	32	2
	253	31	2
	250	29	1
	244	29	1
	241	29	2
A partir de la 6e sec., excitation du bout central du vague pendant 17 secondes.	234	30	2
	220	31	2
	202	32	5
	189	32	6
	179	31	3
	161	31	2

Ici le ralentissement est à peine accentué et d'une durée de 40 secondes, mais l'injection d'une plus grande quantité d'adrénaline, tout en rendant ce ralentissement plus accusé, en prolonge surtout la durée.

Expérience VII.

Chien de 4 kilogr., 200 gr., anesthésié par 3 centigr. de morphine.

Pression carotidienne gauche. Pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

Observations	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	101	26	2
Injection dans la jugulaire droite de 32 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	102	25	2
	111	24	2
	135	21	2
	145	24	1
	180	23	1
	182	24	1
	185	24	1
	184	24	1
	185	23	2
	184	23	1
	183	24	1
	182	24	1
	183	25	1

Quelle est la cause de ce ralentissement du pouls survenant chez un chien à pneumogastriques coupés sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline.

De nos recherches, nous avons conclu qu'il ne pouvait s'agir que d'une excitation des terminaisons intracardiaques du pneumogastrique.

La paralysie de ces terminaisons par l'atropine empêche, en effet, la production du ralentissement initial du pouls et provoque d'emblée une tachycardie très appréciable.

Expérience VIII.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Section des pneumogastriques. Injection souscutanée de 1 centigr. de sulfate d'atropine.

Avant de faire l'injection d'adrénaline. on s'est assuré, comme le montre le graphique, que l'excitation du bout périphérique du vague par une série de chocs d'induction (bobines du chariot de Dubois-Raymond rapprochées au maximum) ne provoque plus de variations du côté du pouls.

Pression carotidienne gauche. Pneumographe de Knoll.

Observations de 10 en 10 secondes	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	152	32	1
Injection de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 dans la jugulaire droite.	168	33	0
	247	35	0
	302	36	0
	279	?	0
	271	36	1
	257	36	1
	249	38	1
	256	38	1
	242	38	1

Szymonowicz, avons-nous vu, avait déjà attiré l'attention sur la tachycardie suivant le ralentissement initial du pouls chez un animal à vagues intacts et s'établissant d'emblée après section des nerfs ou leur paralysie par l'atropine.

Nous venons de démontrer que nous ne pouvons admettre l'accélération d'emblée chez un chien à pneumogastriques sectionnés, celle-ci, d'après nos expériences, faisant suite à un ralentissement faible et de peu de durée mais constant.

Reste maintenant à expliquer cette accélération qui ne manque jamais et dont rendent compte tous nos tableaux d'expérience.

Chez l'animal à pneumogastriques intacts, on ne peut, en tous cas, admettre pour expliquer la tachycardie une paralysie du vague cardiaque succédant à l'excitation initiale. Ce qui le prouve, c'est qu'à ce moment la pression sanguine monte toujours à l'inspiration et descend à l'expiration ce qui dépend, chez le chien, de l'excitation du vague pendant l'expiration.

L'accélération persistant après section des vagues, ou paralysie de leurs terminaisons intracardiaques, on se voit bien forcé d'admettre une intervention du système accélérateur.

Cyon, avons-nous dit, admet une excitation du système accélérateur central et périphérique du cœur.

Nous pouvons, dès maintenant, affirmer que l'intervention des centres accélérateurs n'est, en tous cas, pas nécessaire pour produire la tachycardie.

Nous avons, en effet, observé comme Szymonowicz que chez l'animal à pneumogastriques et à moelle cervicale sectionnés l'accélération du pouls est très notable.

Expérience IX.

Chien de 6 kilogr. Morphine 6 centigr. Section de la moelle au niveau de la 6e vertèbre cervicale. Respiration artificielle non inscrite. Section des vagues au cou. Pression carotidienne gauche. Canule dans la veine jugulaire droite Temps en secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	47	8
A partir de la 1e seconde, injection de 2 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 dans la jugulaire. Durée 10 secondes.	45	9
	46	9
	78	11
	111	16
	135	20
	152	27
	170	25
	172	25
	155	26
	137	26

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	122	26
	111	22
	102	20
	89	19
	80	17
	74	15
	68	14
	63	13
	57	13
	57	12
	53	11
	53	11
	53	10
	50	11
	47	10
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 15 secondes.	44	?

L'accélération considérable du pouls survenant à la suite d'une injection d'adrénaline chez un animal à moelle cervicale et à pneumogastriques sectionnés, prouve que l'appareil accélérateur du cœur lui-même intervient pour une large part dans la production de cette accélération.

Pour trancher la question de l'existence ou de l'absence de participation des centres accélérateurs dans la production de la tachycardie, des expériences dans lesquelles sont observées les variations du pouls survenant alors que la circulation cérébrale est seule intéressée par l'adrénaline, sont nécessaires et seront exposées au chapitre de l'action du principe actif des glandes surrénales sur les centres nerveux.

II. Action de l'adrénaline sur la circulation cérébrale.

Un des points les plus controversés, dans la littérature de l'action vasculaire de l'extrait de capsules surrénales, réside dans la façon dont se comportent les vaisseaux cérébraux sous l'influence de cette substance.

Bayliss et Hill (35) ne purent à la suite d'injection intraveineuse d'extrait capsulaire, obtenir une hausse de pression cérébrale due à une contraction évidente des vaisseaux cérébraux.

Spina (36) constata que sous l'influence de la substance active des capsules surrénales, le cerveau, observé directement après trépanation et enlèvement de la dure mère, rougit fortement, augmente de volume et est poussé à travers l'orifice de trépanation.

Ce phénomène, coïncidant avec une augmentation de la quantité de sang s'écoulant d'une veine cérébrale, amena l'auteur à admettre sous l'influence de l'extrait, une vaso-dilatation cérébrale.

Pick (37), cependant, prétendit que l'injection d'extrait diminue de moitié la vitesse du courant sanguin dans la veine jugulaire externe.

Gerhardt (38), comparant la pression veineuse dans le domaine de la veine cave supérieure et dans le territoire de la veine cave inférieure, constata que, sous l'influence de la suprarénine, la pression augmente dans la veine jugulaire commune et diminue dans le bout central de la veine rénale; parfois même, la hausse de pression dans la veine jugulaire durait plus longtemps que la hausse de pression artérielle.

L'auteur en conclut que les artères cérébrales ne prenant pas part à la vaso-constriction générale, elles déversent plus de sang dans le système veineux. La preuve d'une vaso-dilatation artérielle résiderait encore, pour cet auteur, dans le fait que la papille rétinienne rougit fortement sous l'influence d'une injection de suprarénine.

Cyon, au contraire, admet que les vaisseaux cérébraux se comportent absolument comme les autres vaisseaux du corps. La dure mère, observée après trépanation, pâlit fortement sous l'influence de l'extrait. Quant à la hernie du cerveau, que Spina a observée et qui n'est pas contestable, elle ne serait pas due d'après l'auteur à de l'hypérémie, mais à des déchirures vasculaires amenant des hémorragies dans la substance cérébrale. L'augmentation de volume du cerveau dépendrait uniquement de l'importance de cette hémorragie.

Biedl et Reiner admettent que les vaisseaux du cerveau se contractent d'abord puis se dilatent ensuite. Une injection d'extrait dans le bout périphérique de la carotide produit d'abord de la pâleur du cerveau, une hausse de pression dans le cercle artériel de Willis, une diminution et même une arrêt de l'écoulement du sang amené par les veines revenant du cerveau. Ces phénomènes, toutefois, ne persistent que quelques secondes, et, lorsque la pression générale est entreprise, des effets tout à fait inverses sont produits, la hausse de pression, dans le cercle artériel de Willis, augmentait cependant encore.

L'adrénaline injectée dans la circulation, produit effectivement du côté du cerveau, observé directement après trépanation et enlèvement de la dure mère, la rougeur et l'augmentation de volume signalées par Spina. Nous nous sommes proposé dans la suite d'enregistrer graphiquement les variations de volume du cerveau. Nous nous sommes servi dans ce but du pléthysmographe cérébral employé par Frédéricq (1) et relié soit à un

(1) Frédéricq : *La pulsation cérébrale chez le chien.* Travaux du laboratoire de physiologie de l'Université de Liège. Tome 1er, 1890.

manomètre à eau muni d'un flotteur en stéarine analogue à celui dont s'est servi LAULANIÉ (Congrès de physiologie de Liège, 1892) soit dans quelques cas à un tambour à levier de MAREY très sensible.

Nous donnons ici l'analyse des phénomènes graphiques provoqués sous l'influence d'une injection intra-veineuse d'adrénaline chez un chien dont on enregistre la pression carotidienne gauche, la respiration au moyen de l'appareil de KNOLL et les variations de volume du cerveau au moyen de l'appareil de FRÉDÉRICQ, relié à un manomètre à eau.

Nous faisons remarquer que le zéro de la pression intracranienne est ici une ligne arbitraire et que par conséquent les chiffres qui figurent dans le tableau, dans la colonne des variations de pression intracérébrale ne sont que relatifs.

Expérience X.

Chien de 12 kilogr. Morphine 10 centigr. Chloroforme. Canule de FRANÇOIS FRANCK, dans le bout central de la carotide gauche.

Trépanation au niveau de la bosse pariétale droite.

Incision cruciale de la dure mère et resection des quatre lambeaux. Introduction dans l'orifice de trépanation de l'appareil de FRÉDÉRICQ que l'on remplit d'eau et qui est relié par l'intermédiaire d'un tube également rempli à un manomètre à eau muni d'un flotteur de stéarine. Pneumographe de KNOLL.

Pression sanguine, pouls, respirations et variations de volume ou cerveau notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes	Variation de pression intracérébrale
	139	13	2	154
	138	13	2	153
Injection de 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	143	13	2	154
	152	6	2	163
	174	4	2	174
	160	3	1	179
Nous considérons comme zéro du manomètre inscrivant les variations de pression intracérébrale, le zéro du manomètre carotidien.	172	2	0	180
	170	2	0	181
	157	3	0	182
	158	3	1	183
(Les modifications de la pression cérébrale sont établies à partir de ce zéro arbitraire. Elles n'ont qu'une valeur comparative.)	156	3	1	183
	157	4	1	183
	157	4	1	183
	158	4	2	184
	155	5	2	184
	157	5	2	184
	162	5	2	183
	167	7	2	183
	158	7	2	183
	159	7	2	183

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes	Variation de pression intracérébrale
	164	8	2	182
	166	9	2	174
	162	11	2	174
	163	12	2	172
	148	11	2	171
	151	11	2	169
	153	11	2	168
	155	13	2	164
	142	12	2	163
	143	13	2	163
	134	13	2	162
	135	14	2	162
	130	14	2	159
	131	15	2	159
	122	15	2	157
	121	16	2	157
	119	16	2	155
	118	17	2	155
	107	17	2	155
	105	18	2	154
	110	18	2	154
	113	19	3	154
	113	19	3	154
	114	20	3	154
	115	20	3	154
	115	20	3	154

Le tracé des variations de volume du cerveau rend incontestablement compte d'une augmentation de volume de cet organe que d'autres, avant nous, avaient constatée de visu. Un regard jeté sur le graphique permet de remarquer les relations manifestes qui existent entre la courbe de respiration et la courbe pléthysmographique du cerveau. La plume du manomètre cérébral commence à opérer son mouvement ascensionnel au moment où l'amplitude des mouvements respiratoires commence à dimininuer progressivement.

Les deux tracés continuant à marcher en sens inverse, le tracé des variations du volume cérébral devient sensiblement horizontal au moment où la plume du tambour à lévier relié au pneumographe inscrit une apnée complète d'abord suivie ensuite de mouvements respiratoires très lents et très superficiels.

A partir du moment où les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus marqués, la courbe pléthysmographique du cerveau commence

un mouvement de descente et son retour aux environs de la normale coïncide avec le rétablissement de la respiration normale.

Dans l'hypothèse d'une vaso-dilatation cérébrale telle que SPINA l'admet, on peut se demander si l'apnée et la diminution d'amplitude des mouvements respiratoires coïncidant avec l'augmentation de volume du cerveau, ne sont pas dues à une richesse plus grande en oxygène, du sang baignant le centre respiratoire, cette suroxygénation étant produite par le fait qu'une plus grande quantité de sang artériel serait amenée au cerveau par la vaso-dilatation artérielle.

Il se produirait en somme, sous l'influence de l'adrénaline, mais d'une façon plus prononcée, les variations respiratoires que COLSON (1) a observées après occlusion de l'aorte thoracique chez le chien.

Cet auteur a montré, en effet, que lors de chaque obstruction aortique, il se produit une tendance à l'apnée explicable par le fait que la grande masse de sang artérialisé refoulée brusquement dans l'avant-train de l'animal augmente la quantité d'oxygène de la moelle allongée d'où diminution d'activité du centre respiratoire.

Si l'apnée adrénalinique est bien due à une diminution d'activité du centre respiratoire, amenée par une vaso-dilatation artérielle du cerveau, il est évident que la production d'une anémie cérébrale pendant cette apnée doit immédiatement mettre fin à celle-ci. Cette anémie cérébrale est facile à réaliser chez le chien. Le cerveau reçoit son sang sinon en totalité au moins en grande partie, par les artères vertébrales et les carotides et l'occlusion de ces quatre vaisseaux devra naturellement provoquer une anémie cérébrale des plus accentuées.

Examinons ce que l'anémie cérébrale provoquée par ligature des carotides et des vertébrales produit chez un chien normal du côté du centre respiratoire spécialement.

Un point délicat dans la préparation de l'expérience réside dans la difficulté de passer sous les vertébrales des fils qui, soulevés, obtureront complètement les vaisseaux. Pour atteindre les vertébrales, nous opérons de la façon suivante. L'animal est fixé sur le dos dans la gouttière d'opération, les membres antérieurs bien étendus et fixés le long de la paroi thoracique latérale.

Après avoir fait au cou une incision sur la ligne médiane, on reconnait l'interstice entre les muscles sterno-mastoïdien et sterno-hyoïdien. On

(1) COLSON : *Recherches sur l'occlusion de l'aorte thoracique*. Travaux du laboratoire de physiologie de Liège. 1890, tome 3.

introduit alors le doigt dans la partie inférieure de cette interstice et l'on chemine le long de la trachée jusqu'au bord interne de la première côte. On cherche alors l'apophyse transverse de la 7e vertèbre cervicale reconnaissable à son tubercule saillant.

Le long de la colonne vertébrale et dans l'espace compris entre le bord interne de la première côte et cette apophyse transverse on sent très bien battre l'artère et on peut, au moyen de l'instrument de Dechamps, passer sous elle une ligature d'attente.

Les trois fils passés sous la carotide qui ne sert pas à mesurer la pression et sous les vertébrales sont reliés ensemble et peuvent à un moment donné, soigneusement noté être soulevés de façon à interrompre complètement l'afflux du sang artériel vers le cerveau.

Le tableau qui suit rend compte des phénomênes que provoque chez un chien l'anémie cérébrale obtenue par occlusion des artères carotides et des vertébrales.

Expérience XI.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Chloroforme. On place un fil d'attente sous les vertébrales et la carotide droite. Des canules de François Franck dans le bout central et le bout périphérique de la carotide gauche. Pneumographe de Knoll. Temps en secondes.

Pressions carotidiennes centrale et périphérique. Pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression générale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de Willis en millim. de Hg	Pouls en 10 sec.	Respiration en 10 sec.
	137	54	19	2
A partir de la 5e sec., occlusion de la carotide droite et des vertébrales.	140	46	18	2
	142	37	18	3
	147	34	20	6
A partir de la 7e sec., ouverture des artères cérébrales.	132	34	20	5
	117	39	22	5
	128	46	21	3
	130	49	20	1

Immédiatement après le relèvement des fils passés sous les vertébrales et la carotide droite, se produit une notable chute de pression dans le cercle artériel de cercle de Willis et une augmentation d'amplitude et du nombre des mouvements respiratoires allant jusqu'à production d'une forte dyspnée. Le centre respiratoire n'est pas seul influencé par le sang cérébral devenu rapidement veineux; la hausse de pression générale qui se produit, traduit l'excitation du centre vaso-moteur et le centre du vague, excité également, ralentit le cœur au point d'abaisser la pression

sanguine préalablement haussée par l'excitation du centre vaso-moteur. Le relachement des fils passés sous les trois artères tout en faisant remonter la pression dans le cercle artèriel de WILLIS met fin à la dyspnée et la remplace rapidement par une apnée qu'expliquent la dyspnée qui la précède et le relèvement de la pression sanguine provoquée par la disparition de l'excitation du centre du vague (dont rend compte l'accélération du pouls).

Donc chez un animal en état d'apnée adrénalinique, l'anémie cérébrale provoquée un moment devra rapidement sinon immédiatement y mettre fin.

Examinons les résultats d'une expérience faite dans ce sens.

Expérience XII.

Chien de 8 kilogr. Morphine 8 centigr. Chloroforme.

On place un fil d'attente sous les vertébrales et la carotide droite. Prise de la pression générale et de la pression du cercle artériel de WILLIS dans les bouts central et périphérique de la carotide gauche.

Trépanation au niveau de la bosse pariétale droite, incision de la dure mère. Pléthymographe cérébral de FRÉDÉRICQ relié à un manomètre à eau avec flotteurs de stéarine. Pneumographe de KNOLL.

OBSERVATIONS de 10 en 10 secondes	Pression générale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de WILLIS en millim. de Hg	Variations de volume du cerveau	Pouls en 10 sec.	Respiration en 10 sec.
	115	72	114	23	1
Injection de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 (jugulaire droite).	118	73	114	20	1
	133	78	115	20	0
	157	95	116 1/2	7	0
	161	97	117 1/2	1	0
La 1re seconde coïncide avec l'occlusion des vaisseaux cérébraux.	148	79	118	1	0
	167	75	118	3	0
	164	58	119	4	0
	117	50	119	1	0
Le zéro du manomètre indiquant les variations de volume du cerveau est pris arbitrairement et correspond au zéro du manomètre carotidien central.	159	51	119 1/2	6	0
	165	55	119 1/2	4	0
	190	56	119 1/2	5	1
	175	55	119 1/2	4	1
	157	52	119 1/2	6	2
	168	53	119	4	1
	175	55	118	7	2
	149	53	116 1/2	4	1
	170	52	115 1/2	8	1
	151	52	115	9	1

Parmi tous les phénomènes dont rendent compte ce tableau et le graphique auquel il correspond, nous ne nous occuperons que de la respiration. L'anémie cérébrale provoquée au moment de l'apnée ne met pas

fin à celle-ci. L'apnée continue à se produire et lorsqu'elle cesse, la respiration est plus accélérée qu'avant l'injection d'adrénaline, ce qui ne doit pas nous étonner vu que l'animal est resté sans respirer pendant 90 secondes environ et que, d'autre part, l'anémie cérébrale existe toujours, attendu qu'à ce moment les artères cérébrales et la carotide droite sont toujours fermées.

Donc, malgré le rapport qui existe entre la production de l'augmentation de volume du cerveau amenée par hypérémie cérébrale artérielle (en admettant que celle-ci existe) et l'apnée, on ne peut établir entre ces deux phénomènes une relation de cause à effet. L'augmentation du volume du cerveau qui se produit à la suite d'une injection intraveineuse d'adrénaline, doit naturellement produire un certain degré de compression cérébrale. Les travaux de PACHON (1) chez le lapin et de POLIS (2) chez le chien ont demontré que la compression cérébrale poussée à un degré prononcé, peut provoquer l'apnée. Mais pour obtenir l'arrêt respiratoire, du moins chez le chien, il faut, comme le montrent les expériences de POLIS, développer une compression cérébrale excessive et à laquelle ne peut être comparée la compression que peut amener l'augmentation de volume du cerveau par l'adrénaline.

Nous avons donc établi que l'augmentation de volume du cerveau ne peut être invoquée pour expliquer ou la tendance à l'apnée ou l'apnée complète que montrent tous nos graphiques.

La coïncidence entre les deux phénomènes n'en existant pas moins, il était à se demander si loin d'être une conséquence de l'augmentation de volume du cerveau, l'arrêt respiratoire n'en était pas au contraire la cause.

Remarquons tout d'abord, que sur tous les graphiques, l'augmentation de volume du cerveau ne coïncide pas seulement avec l'arrêt respiratoire ou la tendance à cet arrêt, mais coïncide aussi avec le ralentissement du pouls qui ne manque jamais chez un animal à pneumogastriques intacts.

Un ralentissement considérable du pouls coïncidant avec un arrêt respiratoire en expiration, sont deux facteurs puissants de la production d'une stase veineuse.

En effet, le ralentissement du pouls et l'arrêt respiratoire en expiration diminuent l'aspiration produite, sur les grosses veines plongées dans la

(1) PACHON : *Le cerveau et la respiration*. Travaux du laboratoire de physiologie de CHARLES RICHET. 1893, tome II, p. 94.

(2) POLIS : *Recherches sur la pathogénie des accidents cérébraux d'origine traumatique*. Revue de chirurgie, 1893.

poitrine, par le cœur au moment de la diastole et par le vide thoracique au moment de l'inspiration.

De l'ensemble de nos recherches, nous avons conclu que la stase veineuse est la seule hypothèse permettant d'expliquer l'augmentation de volume du cerveau provoquée par l'adrénaline.

CYON, avons nous vu, attribue la hernie cérébrale à travers l'orifice de trépanation à des hémorragies se produisant au sein de la substance cérébrale. Il faudrait dans ce cas, que cette hémorragie ne manquât jamais car l'augmentation de volume est constante. Or, l'autopsie des chiens chez lesquels des injections répétées d'adrénaline avaient chaque fois produit du côté du cerveau le phénomène habituel de congestion, ne nous a jamais montré trace d'hémorragie cérébrale.

Nous ne pouvons donc admettre cette hypothèse de CYON que l'observation ne justifie nullement.

Nous avons cependant constaté que la lésion préalable d'un vaisseau cérébral, produite accidentellement par la trépanation ou l'incision de la dure mère prédispose presque fatalement à la production d'une hémorragie cérébrale.

L'expérience donne un bel exemple de la production d'une de ces hémorragies. Chez le chien opéré, l'incision de la dure mère avait provoqué accidentellement l'ouverture d'un petit vaisseau de la surface du cerveau.

Une compression prolongée avait permis d'arrêter l'hémorragie avant l'application de l'appareil de FRÉDÉRICQ. Lors de l'injection dans la jugulaire de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000, outre les phénomènes habituels du côté de la respiration et de la circulation, on constata que la plume du manomètre à eau reliée au pléthysmographe cérébral commença à monter brusquement et rapidement. Bientôt l'apparition du sang dans le tube en verre terminant l'extrémité supérieure de l'appareil de FRÉDÉRICQ, ne laissa aucun doute sur la cause de cette ascension si brusque et si rapide de la plume inscrivant les variations de volume du cerveau.

Des faits semblables semblent plaider en faveur d'une vaso-dilatation cérébrale.

Il est difficile dans ces cas d'hémorragie, de se rendre compte si l'on se trouve en présence d'une hémorragie artérielle ou veineuse.

Quoiqu'il en soit, même dans le cas d'hémorragie artérielle, l'existence d'une vaso-constriction cérébrale est plausible, car il ne faut pas oublier que si, d'une part, l'action vaso-constrictive tend à diminuer, l'hémorragie, d'autre part, la hausse de pression artérielle générale tend à l'exagérer. S'il

s'agit d'une hémorragie veineuse celle-ci constitue un argument de plus en faveur d'une stase veineuse.

Nous avons vu que Spina se basait pour admettre la vaso-dilatation centrale sur l'observation directe du cerveau ainsi que sur l'augmentation de la quantité de sang s'écoulant d'une veine revenant de cet organe.

Or, dans le cas d'écoulement du sang par une seule veine cérébrale, la stase veineuse se produit encore, le reste du système veineux étant toujours soumis aux phénomènes qui se passent du côté du rythme du cœur et de la respiration que nous considérons comme les facteurs de cette stase.

Le fait que l'écoulement du sang par une veine augmente lorsque le système veineux se gorge de sang est tout naturel.

On peut appliquer la même critique à l'argument donné par Gerhardt en faveur d'une vaso-dilatation cérébrale et qui consiste dans l'observation d'une augmentation de la pression veineuse dans la veine jugulaire commune.

Cette augmentation de pression ne fait, selon nous, que traduire la stase veineuse et dépend uniquement de celle-ci.

Pour pouvoir conclure à une vaso-dilatation cérébrale en se basant sur le débit veineux, il fallait mesurer la quantité du sang amené non par une veine cérébrale, mais par le plus grand nombre possible de ces veines.

En disposant l'expérience de cette façon la stagnation du sang veineux n'existe plus, là où le système veineux cérébral n'est plus soumis aux facteurs produisant la stase. Or, comme le démontre l'expérience dont nous donnons un peu plus loin le protocole, dans ce cas, le débit du sang veineux revenant du cerveau n'augmente pas, mais au contraire diminue.

Nous avons mesuré la quantité du sang déversé par la plus grande partie du système veineux cérébral, c'est à dire par les deux veines jugulaires externes et les deux veines jugulaires internes.

Dans ce cas, la partie du système veineux qui reste soumise aux facteurs produisant la stase veineuse est insignifiante.

A un moment soigneusement noté, les quatre veines précitées sont sectionnées, l'animal étant couché sur le ventre dans la gouttière d'opération, le sang s'écoule par un large entonnoir placé sous la plaie du cou dans une burette graduée. On mesure la quantité de sang qui s'écoule pendant un temps très court, on injecte de l'adrénaline dans la circulation et au moment où la pression artérielle générale est à son maximum, on mesure le débit veineux dans le même temps.

La rapidité avec laquelle s'effectue l'expérience ne permet pas, nous semble-t-il, d'attribuer la diminution du débit veineux à la saignée.

Expérience XIV.

Chien de 10 kilogr. Morphine 10 centigr. Pneumogastriques coupés. Mesure de la pression carotidienne gauche. Les 4 veines jugulaires sont placées sur une ligature d'attente. Canule dans le bout cardiaque de la jugulaire externe droite. Pneumographe de KNOLL. Pression notée de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression sanguine en millim. de Hg
A la 9e seconde, section des 4 veines jugulaires	117
	112
Pendant ces 20 secondes, il s'écoule par les veines jugulaires 45 c.c. de sang	101
	100
A partir de la 4e seconde, injection de 10 c.c. d'adrénaline dans la jugulaire droite. Durée de l'injection : 7 secondes	91
	132
Pendant ces 20 secondes, il s'écoule par les veines jugulaires 30 c.c. de sang	204
	236

Le débit veineux, qui était avant l'injection d'adrénaline de 45 c.c. de sang en 20 secondes, tombe au moment où le maximum de hausse de pression artérielle due à cette injection est atteint, a 30 c.c. dans le même temps. Cette expérience prouve d'une façon évidente l'existence d'une vaso constriction cérébrale se produisant sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline.

En somme, la différence de débit veineux n'est pas extraordinaire et ne semblerait pas être l'indice d'une vaso-constriction cérébrale fort intense, mais il faut tenir compte du fait suivant : si la vaso-constriction cérébrale tend à diminuer ce débit, la hausse colossale de la pression sanguine tend d'autre part à l'exagérer et le fait qu'elle ne l'exagère pas est plutôt, nous semble-t-il un argument en faveur d'une vaso-constriction intense.

En d'autres termes, le débit de sang veineux qui résulterait de la vaso-constriction seule, doit se trouver, d'autre part, augmenté dans une certaine mesure du fait que la pression monte 91-132 à 204-246.

Sans cette augmentation de pression, la perte de sang par les veines serait sans doute très faible. Cette dernière condition (absence de hausse de pression) est réalisée expérimentalement plus loin.

Examinons d'autre part le graphique XII qui nous a déjà fourni la preuve que l'apnée n'était pas due, à la vaso-dilatation artérielle, qui, d'après SPINA et GERHARDT expliquerait l'augmentation de volume du cerveau. Au moment où se fait l'occlusion des artères cérébrales et carotide droite, la pression baisse rapidement dans le cercle artériel de WILLIS.

Il est évident que si à ce moment l'augmentation de volume du cerveau qu'enregistre le manomètre, était due à une accumulation de sang artériel

dans les vaisseaux cérébraux, ce sang s'échappant bientôt par les veines, l'augmentation de volume du cerveau devrait rapidement diminuer. C'est ce qui se produit effectivement : Un phénomène analogue devra nécessairement se produire chez un animal à cerveau augmenté de volume, si cette augmentation de volume est due à une vaso-dilatation artérielle.

Comme le montre très bien le graphique de même que les tableaux et le diagramme qui y sont joints, le volume du cerveau continue à augmenter. Or, la vaso dilatation artérielle du cerveau ne peut pas exister à ce moment, la faible pression dans le cercle artériel de WILLIS rendant compte du peu de sang artériel contenu dans le cerveau ; or, d'autre part, les facteurs de la stase veineuse, c'est à dire l'apnée et le ralentissement du pouls, existent toujours, et, lorsque l'animal recommence à respirer, et que le cœur accélère ses battements, l'augmentation de volume cérébral commence à diminuer.

Cette expérience, tout en repoussant définitivement la possibilité d'une vaso-dilatation cérébrale tend au contraire, à faire admettre l'existence d'une stase veineuse.

Nous croyons donc pouvoir admettre que les vaisseaux cérébraux se contractent comme les autres vaisseaux du corps et cela pendant toute la durée de l'action de l'adrénaline et non pas, comme le prétendent BIEDL et REINER lorsqu'ils ne sont pas soumis à l'influence d'une hausse de pression dans la circulation générale.

Ces auteurs, à la suite d'une injection d'extrait capsulaire dans le bout central de la carotide, en constatant la pâleur préalable du cerveau suivie de sa congestion au moment où se produisait la hausse de pression générale, avaient conclu à une vaso-dilatation cérébrale compensatrice du fait de cette hausse de pression générale.

Le fait observé est parfaitement exact et nous l'avons reproduit plusieurs fois avec l'adrénaline de TAKAMINE.

Mais, nous ne pouvons admettre l'interprétation qu'en donnent BIEDL et REINER. Dans l'expérience XI, nous avons démontré que le débit des veines cérébrales diminue précisément au moment où se produit la hausse de pression générale.

Il est impossible de concilier les résultats obtenus dans cette expérience avec l'existence d'une vaso-dilatation artérielle du cerveau.

III. Action de l'adrénaline sur les centres nerveux.

Nous avons vu dans l'exposé historique que nous avons fait au début de ce travail que l'action directe de l'extrait capsulaire et de l'adrénaline sur les centres de la moelle allongée est discutée par tous les auteurs.

Nous avons insisté déjà sur l'importance de la connaissance parfaite des phénomènes provoqués par l'adrénaline du côté des vaisseaux cérébraux, ces phénomènes influençant vivement les centres vaso-moteur-modérateur et respiratoire de la moelle allongée.

L'analyse exacte de l'action de l'adrénaline sur les centres nerveux, n'est possible que si l'on exclut complètement les influences qu'exercent sur la circulation du cerveau, les phénomènes provoqués du côté de la circulation générale.

Or, cette étude suppose la séparation complète de la circulation cérébrale de la circulation générale, circonstance qui est rendue possible par l'établissement d'une circulation artificielle du cerveau, celui-ci continuant à exercer son influence sur la circulation générale.

Cyon a tenté de réaliser une expérience de ce genre, mais nous ne croyons pas que cet auteur soit parvenu à obtenir cette séparation complète des deux circulations, cérébrale et générale, cette séparation complète étant cependant indispensable.

En effet, aussi longtemps que l'on n'est pas sûr que le sang servant à la circulation artificielle du cerveau ne peut pas rentrer dans la circulation générale, on ne peut pas conclure que les phénomènes provoqués du côté du cœur et des vaisseaux périphériques par l'addition d'adrénaline au sang servant à la circulation artificielle du cerveau, sont dus à une influence uniquement centrale puisque l'adrénaline peut pénétrer dans la circulation générale et développer du côté du cœur et des vaisseaux son action périphérique.

Pour réaliser une circulation artificielle à travers le cerveau, Cyon se borne à lier les artères et veines vertébrales, des deux côtés, les deux carotides et les quatre veines jugulaires. Un manomètre placé dans le bout central d'une carotide, rend compte des changements survenant du côté du cœur et de la circulation générale.

Le cerveau est irrigué artificiellement par du sang défibriné chauffé à la température du corps et lancé sous pression d'un flacon de Mariotte dans les bouts cérébraux des carotides et s'écoulant, après avoir nourri le cerveau, par les jugulaires.

L'auteur voulant spécialement étudier les phénomènes que l'action de l'extrait capsulaire sur les centres nerveux, provoque du côté du cœur, élimine, dans toutes ses expériences, la circulation dans l'abdomen et les membres posterieurs par la jonction au moyen d'un tube en U à concavité supérieure de l'aorte et de la veine cave inférieure au dessus du diaphragme, ce qui rend nécessaire la défibrination préalable totale du

sang, et l'ouverture large de la poitrine avec établissement de la respiration artificielle.

Examinons maintenant si, chez un chien ainsi préparé, les circulations cérébrale et périphérique sont bien complètement séparées et si l'on peut être certain que l'adrénaline ajoutée au sang servant à la circulation du cerveau n'influencera que le cerveau et ne pénétrera pas dans la circulation cardiaque de l'animal.

L'analyse attentive de l'anatomie du chien, montre que chez un animal préparé suivant la méthode de Cyon, la séparation entre les deux circulations est loin d'être réalisée. Les veines cérébrales sont, en effet, par de larges anastomoses en rapport avec le sinus veineux vértébral. Celui-ci, d'autre part, est en rapport à la région cervicale avec les veines vertébrales, à la région thoracique avec les veines intercostales qui se jettent dans la veine azygos, celle-ci débouchant dans la veine cave supérieure, et à la région abdominale avec la veine cave inférieure. Chez un animal préparé suivant la méthode de Cyon, les veines vertébrales inférieures ne peuvent pas intervenir vu que la vis à tergo ou l'aspiration diastolique du cœur sont supprimées dans la veine cave inférieure du fait de la mise en communication de celle-ci avec l'aorte au dessus du diaphragme. Mais le cours du sang veineux n'est pas interrompu dans la veine azygos et les intercostales et l'aspiration diastolique du cœur peuvent ramener une partie du sang cérébral dans la circulation cardiaque.

Notons de plus qu'un des grands inconvénients de la méthode de Cyon réside dans la nécessité d'ouvrir largement la poitrine et de pratiquer la respiration artificielle.

Outre le shock considérable que cette opération entraîne, les modifications qui surviennent dans la façon dont se comporte le centre respiratoire sous l'influence du principe actif des glandes surrénales et des modifications de la circulation cérébrale ne peuvent qu'être mal observées.

Nous avons modifié la méthode de Cyon de la façon suivante.

Tout d'abord, pour supprimer la vis a tergo dans le domaine de la veine cave inférieure, il n'est pas nécessaire de relier la veine cave inférieure à l'aorte au dessus du diaphragme et d'ouvrir largement la poitrine. Le même but est atteint par occlusion de l'aorte thoracique au niveau de la crosse. La ligature de la veine azygos qui, nous l'avons montré, est indispensable, ne nécessite qu'une petite ouverture du thorax, ce qui rend possible le rétablissement du vide pleural et de la respiration normale.

Les diverses phases de la préparation de l'animal, telle que nous l'effectuons, sont les suivantes :

Chez un chien de préférence de forte taille, et fortement anesthésié par la morphine et le chloroforme, on prépare au cou les deux carotides, les deux pneumogastriques et les quatre veines jugulaires. Des canules de FRANCK sont placées dans les bouts cardiaque et périphérique d'une des carotides ; le bout central de l'autre carotide est lié et son bout périphérique muni d'une canule droite en verre.

On passe ensuite de la manière exposée dans le précédent chapitre des ligatures d'attente sous les artères et les veines vertébrales, les veines pouvant facilement être saisies avec les artères.

On procède ensuite à l'occlusion de l'aorte thoracique. Celle-ci est réalisée au moyen d'un tube en laiton de calibre approprié au volume de l'animal et percé au niveau de son extrémité aveugle de fentes que ferme une ampoule en caoutchouc recouvrant cette extrémité et fixée fortement au tube par une ligature.

L'injection de liquide par l'extrémité ouverte du tube produit le gonflement de cette ampoule, gonflement que l'on peut faire varier suivant la quantité de liquide injectée. Il nous a paru plus simple d'introduire le tube muni de son ampoule, non par le bout cardiaque d'une carotide mais par l'aorte abdominale. Après laparotomie sur la ligne médiane inférieure, on lie d'abord l'aorte immédiatement au-dessus de sa bifurcation en iliaques primitives. On pince ensuite l'artère un peu au-dessous de l'origine des artères rénales puis entre la pince et la ligature on pratique une boutonnière suffisante pour recevoir l'extrémité aveugle du tube de laiton recouverte de son ampoule.

Après introduction du tube, on enlève la pince et le tube est poussé jusqu'à ce qu'une résistance très nette de la paroi aortique au niveau de la crosse se fasse sentir.

La paroi aortique est alors fixée sur le tube un peu au-dessus de la boutonnière par la ligature d'un fil préalablement passé sous l'artère. On injecte alors par l'extrémité ouverte du tube au moyen d'une seringue un liquide quelconque jusqu'à disparition du pouls dans les artères abdominales. La cavité abdominale est alors refermée par quelques points de suture

La ligature de la veine azygos est alors effectuée. Pour cela on fait une incision de la paroi thoracique latérale droite au niveau de la 2[me] et de la 3[me] côte et après résection d'un fragment de ces côtes, on ouvre la cavité pleurale.

Un aide pratique alors la respiration artificielle et en soulevant le poumon droit, on aperçoit s'abouchant dans la veine cave supérieure au niveau de sa paroi latérale droite, la veine azygos qu'il est facile de lier aprés avoir passé sous elle un fil au moyen de l'aiguille de DECHAMPS. On retablit alors le vide pleural par le procédé de FRÉDÉRICQ : pour cela, le poumon est distendu au maximum par insufflation, les bords de la plaie sont rapprochés par des pinces et l'insufflation pulmonaire cessée.

De la sorte, le vide pleural est rétabli et l'animal, après quelque temps, recommence à respirer normalement.

Dès lors, la circulation artificielle du cerveau peut être établie. Nous nous sommes servi pour cette circulation, de sang de veau défibriné par le battage, passé à travers un linge et additionné de 3 ou 4 fois son volume de solution physiologique à 8 °/₀₀. Le sang dilué est placé dans une grande bouteille fermée hermétiquement par un bouchon de caoutchouc percé de trois orifices. Par un de ces orifices passe un tube de verre plongeant profondément dans le liquide nutritif et recourbé peu après sa sortie de la bouteille. Le tube se continue avec un tube en caoutchouc qui amènera le sang de la bouteille à la canule droite placée dans le bout périphérique d'une carotide. Le second orifice laisse passer un tube de verre ne dépassant pas, vers le bas, l'extrémité inférieure du bouchon et recourbé horizontalement vers le haut et relié par un système de tubes de verre et de caoutchouc à l'appareil appelé à exercer à la surface du liquide nutritif une pression constante qui le lancera dans le système vasculaire cérébral de l'animal. L'appareil producteur de cette pression se compose d'un corps de pompe creux se mouvant dans un vase renfermant du mercure, par l'intermédiaire d'une roue rattachée à un moteur à air chaud et aspirant l'air extérieur pour le refouler vers la bouteille par l'intermédiaire de valvulves de MÜLLER.

La bouteille renfermant le sang est placée dans un récipient contenant de l'eau chaude de façon à maintenir au sang la température de 40 degrés, cette température étant indiquée par un thermomètre que laisse passer le 3e orifice du bouchon en caoutchouc fermant la bouteille.

Au moment ou la circulation artificielle est établie, l'animal a été préalablement retourné sur le ventre, de façon que le sang qui s'écoule par les veines cérébrales soit recueilli dans une burette graduée, par l'intermédiaire d'un large entonnoir placé sous la plaie du cou.

L'injection d'adrénaline vers les centres nerveux est poussée à la seringue dans le tube en caoutchouc amenant le sang de la bouteille à la canule.

D'autre part, une canule placée dans le bout central d'une des veines jugulaires permet l'injection d'adrénaline dans la circulation cardiaque et dans ce cas, il est possible d'observer les phénomènes produits par l'adrénaline alors que ni les centres nerveux ni les vaisseaux cérébraux ne sont influencés par celle-ci.

Examinons d'abord, l'influence que l'adrénaline, agissant exclusivement sur les centres nerveux et les vaisseaux cérébraux, provoque du côté de ces organes et du côté de la circulation générale.

Expérience XVI.

Chien de 10 kilogr. Morphine 10 centigr. Chloroforme. On pratique chez cet animal la circulation artificielle du cerveau, d'après la méthode que nous venons d'indiquer. Canule dans les bouts périphérique et central de la carotide gauche. Canule dans la jugulaire droite (bout cardiaque). Pneumographe de Knoll.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de Willis en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	76	34	22	3
A partir de la 4e sec., injection	72	35	21	3
vers les centres de 2 c.c. d'adrénaline à 1/10.000.	69	35	19	3
Durée de l'injection : 10 sec.	65	37	18	6
	64	39	17	8
	66	40	14	4
	71	41	14	4
	77	42	12	3
	81	43	9	3
	86	44	11	3
	87	44	11	3
	84	44	11	2
	82	44	11	2
	80	42	12	4
	80	42	11	1
	79	41	15	2
	77	41	13	1
	75	40	12	1
	75	40	14	2
	75	40	15	2

Dès le début de l'injection d'adrénaline, (2 c.c. de la solution au dix millième) vers les centres nerveux, nous constatons que la pression dans le cercle artériel de Willis augmente progressivement pour atteindre son maximum deux minutes environ après le début de l'injection et redescendre ensuite progressivement. Ce fait est une nouvelle preuve de l'existence d'une vaso-constriction cérébrale que prouve encore dans cette expérience

comme l'indique le graphique la mesure du débit des veines cérébrales avant et après l'injection de principe actif des glandes surrénales. Avant l'injection d'adrénaline, la quantité de sang s'écoulant des veines cérébrales et mesurée selon la méthode exposée ci-dessus, est de 50 c.c. en 38 secondes.

Après l'injection d'adrénaline et pendant la phase de vaso-constriction cérébrale, plus de deux minutes sont nécessaires pour obtenir l'écoulement de la même quantité de sang.

Nous ferons remarquer ici que l'arrêt dans le cours du sang veineux, n'est plus combattu par une hausse considérable de tout le système artériel et que, de ce fait, la vaso-constriction est rendue plus évidente.

Du côté de la circulation générale, les phénomènes observés sont tout différents. Pendant la première minute qui s'écoule après le début de l'injection, la pression générale, loin de monter, descend au contraire d'une façon très appréciable pour remonter ensuite et dépasser notablement la normale.

Nous croyons pouvoir expliquer les phénomènes produits de la façon suivante :

La baisse de pression sanguine générale, qui se produit consécutivement à l'injection, ne peut s'expliquer que par l'excitation du centre du vague dont rend compte le ralentissement du pouls, qui se montre également dès le début de l'injection. Mais, d'autre part, la pression du cercle artériel de WILLIS, traduisant l'anémie cérébrale, continue à augmenter à tel point que le centre vaso-moteur irrité par cette anémie excessive, intervient pour relever la pression générale abaissée du fait du ralentissement du pouls, et pour l'élever fortement au dessus de la normale.

Cette expérience prouve encore que le centre vaso-moteur n'est pas influencé directement par l'adrénaline, mais qu'il est irrité secondairement lorsque l'anémie cérébrale a atteint un certain degré.

Quelle est la cause de l'excitation du vague et du ralentissement du pouls qui la traduit. On pourrait, se basant sur le fait que le ralentissement du pouls débute et progresse avec l'augmentation de pression dans le cercle artériel de WILLIS, attribuer l'excitation du noyau bulbaire du vague à l'anémie cérébrale.

Examinons le tableau XI rendant compte des phénomènes qui surviennent du côté du rythme du cœur et de la pression sanguine chez un animal dont on produit l'anémie cérébrale par occlusion des artères vertébrales et des carotides.

Nous constatons que dans ce cas, le centre vaso-moteur est le premier

intéressé d'où hausse de pression sanguine, celle-ci étant suivie peu après d'une dépression coïncidant avec un ralentissement du pouls et traduisant l'existense d'excitation du vague. Or, dans le cas d'anémie cérébrale due a l'adrénaline, nous voyons que la pression générale ne réagit pas de la même manière que dans le cas d'anémie cérébrale expérimentale. Comme on peut le voir à l'examen du graphique, le premier phénomène observé, est une chute de pression sanguine avec ralentissement du pouls, ce qui est l'indice d'une excitation du vague. D'autre part, lorsque se produit cette baisse de pression générale causée par l'excitation du vague, l'anémie cérébrale n'est que très peu prononcée. Il semblerait donc que l'excitation du vague serait due, au début du moins, à un autre facteur que l'anémie cérébrale, celle-ci intervenant toutefois dans la suite, ce que montre le fait que le pouls devient de plus en plus ralenti à mesure que l'anémie cérébrale s'accentue. Cet autre facteur, nous semble être une influence directe que l'adrénaline exerce sur le centre modérateur du cœur. Nous croyons donc pouvoir admettre que l'excitation du pouls, survenant chez un animal soumis à l'adrénaline est due d'une part à l'influence directe de la substance sur le centre modérateur et l'excitation de ce centre par l'anémie cérébrale. Nous avons obtenu un graphique intéressant (expérience XVIII), il s'agissait d'un chien de petite taille chez lequel était réalisée, une circulation artificielle du cerveau selon la méthode que nous avons décrite. L'injection vers les centres d'une quantité relativement forte d'adrénaline (10 c.c. à 1/10.000) produisit une telle excitation du vague que la pression baissa d'une façon colossale, donnant au graphique l'apparence d'un tracé obtenu par une forte excitation d'un nerf pneumogastrique par l'électricité.

Si l'on pratique une expérience de circulation artificielle du cerveau chez un chien à pneumogastriques sectionnés, des faits non moins intéressants se dégagent de l'examen des graphiques obtenus.

Expérience XVIII.

Chien de 11 kilogr., anesthésié par 11 centigr. de morphine en injection sous-cutanée et le chloroforme. Canules de FRANCK dans les bouts central et périphérique de la carotide gauche. Etablissement d'une circulation cérébrale artificielle suivant le procédé habituel. Section des pneumogastriques au cou. Respiration non enrégistrée. Les pressions carotidiennes centrale et périphérique et le pouls sont notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression carotidienne périphérique en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes
	54	32	12
A partir de la 2e seconde, injection vers les centres de 3 c.c. d'adrénaline à 1/10.000. Durée : 16 secondes.	54	33	23
	54	36	23
	56	40	23
	58	43	24
	61	45	25
	64	47	25
	60	48	25
	56	47	25
	56	47	25
	56	46	24

Du côté de la circulation cérébrale, la hausse de pression produite par la vaso-constriction locale se produit dès l'injection. Un certain degré d'anémie cérébrale étant atteint, nous voyons se produire du côté de la circulation générale la hausse de pression que provoque l'irritation du centre vaso-moteur par l'anémie cérébrale. Le fait que cette hypertension dans le système circulatoire général n'est pas précédée de l'hypotension préalable observée dans l'expérience XVI ne doit pas nous étonner.

N'oublions pas que les pneumogastriques sont sectionnés et que par conséquent le pouls ne se ralentissant pas, la cause productive de cette hypotension disparait. Loin de se ralentir, le pouls, au contraire, s'accélère d'emblée, et ce, dès le début de l'injection.

Cette observation nous permet d'admettre la participation des centres accélérateurs dans la production de la tachycardie que l'on observe toujours à la suite d'une injeotion intraveineuse d'adrénaline, après le ralentissement initial chez un animal à vagues intacts et d'emblée, ou comme nous l'avons démontré, après un ralentissement préalable peu prononcé chez un animal à pneumogastriques sectionnés.

Nous avons, dans le premier chapitre de notre travail, démontré la participation évidente de l'appareil moteur du cœur lui-même dans la production de cette tachycardie.

Sous ce rapport donc, les résultats de nos expériences concordent avec ceux obtenus par Cyon, et tendent à considérer comme productrice de l'accélération du pouls, une excitation de tout le système nerveux accélérateur du cœur, aussi bien central que périphérique.

Nous avons, chez plusieurs animaux soumis à une circulation artificielle du cerveau, suivant notre méthode, injecté de l'adrénaline dans le bout cardiaque de la veine jugulaire et toujours, l'action vaso-constrictive

superficielle de l'adrénaline et l'action sur le cœur, ne réagissant plus aux changements produits par cette substance sur les centres cardiaques, se sont développées avec une forte intensité.

Le tableau ci-dessous, résumant une de ces expériences, est des plus intéressants aux point de vue d'une propriété nouvelle de l'adrénaline que nous avons constatée et de la garantie d'isolement des circulations générale et cérébrale obtenu par la méthode opératoire que nous avons suivie.

Expérience XIX.

Chien de 9 kilogr. Morphine 9 centigr. Chloroforme. Circulation artificielle du cerveau. Pneumogastriques coupés. Canules de FRANCK dans les bouts périphérique et cardiaque de la carotide gauche Canule dans la jugulaire droite.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression carotidienne périphérique en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes
Avant l'injection	47	44	26
Injection dans le bout cardiaque de la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 Durée : 3 sec.			
De 10 en 10 secondes à partir de la fin de l'injection.	54	44	?
	53	44	14
	54	44	11
	63	44 1/2	11
	62	44	10
	68	44	12
	74	44	16
	78	44	26
	79	43 1/2	28
	80	44	29

Le fait intéressant fourni par cette expérience consiste dans le ralentissement considérable du pouls qui se produit sous l'influence de l'adrénaline. Or, les vagues sont sectionnés et eussent-ils été intacts, leur centre ne pouvait être influencé par la séparation complète des circulations cérébrale et périphérique, séparation qui montre très bien l'absence d'augmentation de pression du côté du cercle artériel de WILLIS. Après ce ralentissement préalable, l'accélération habituelle s'établit.

Cette expérience, tout en montrant les garanties d'isolement des deux circulations produit par notre méthode, donne de plus la preuve éclatante de l'action excitante de l'adrénaline sur les terminaisons intracardiaques du pneumogastrique, que nous avons établie dans le premier chapitre de notre travail.

De l'examen du tableau et du graphique XVI, ressort également l'existence d'une action de l'adrénaline sur le centre respiratoire. Nous voyons qu'au moment où se produit la hausse de pression dans le cercle

artériel de Willis, rendant compte de la vaso-constriction cérébrale, il se produit une vive dyspnée laquelle est suivie d'un ralentissement très net de la respiration survenant immédiatement.

On ne peut pas admettre que cette diminution d'activité du centre respiratoire soit le fait de la suroxygénation du sang produite par la dyspnée qui la précède, vu que le nombre et l'amplitude des mouvements respiratoires de l'animal ne peut influencer la teneur en oxygène du sang du cerveau, par le fait de la séparation totale des deux circulations.

Il faut donc bien admettre que l'adrénaline produit sur le centre respiratoire une action inhibitrice directe, se traduisant par une diminution du nombre et de l'amplitude des respirations.

Reste maintenant à expliquer la dyspnée qui, dans l'expérience qui nous occupe, précède l'inhibition du centre respiratoire.

Rien ne s'oppose à admettre l'hypothèse que l'adrénaline exercerait sur le centre respiratoire une action excitante précédant l'action parésiante.

De fait, comme le montrent tous nos graphiques, des doses moyennes d'adrénaline injectées dans la circulation, produisent comme phénomène constant du côté de la respiration soit une tendance progressive à l'apnée, soit une apnée complète, ces phénomènes d'inhibition n'étant jamais précédés de phénomènes d'excitation. Des doses fortes d'adrénaline produisent toujours, au contraire, une dyspnée très vive qui fait rapidement place à une apnée complète, qui peut persister jusqu'à la mort de l'animal si la dose a été excessive.

Le graphique XX, que nous joignons à notre travail, est, sous ce rapport des plus démonstratifs.

Nous sommes sur ce point de l'avis de Cybukski, qui admet que de fortes doses d'extrait capsulaire paralysent le centre respiratoire; cette paralysie étant la cause principale sinon unique de la mort de l'animal.

La preuve que le centre respiratoire est bien paralysé réside dans le fait, que pendant cette apnée excessive, le sang de la canule reliée au manomètre inscrivant la pression sanguine est complètement noir.

Comment expliquer un arrêt respiratoire, alors que l'excitant normal du centre de cette fonction existe en quantité énorme dans le sang, si ce n'est par une paralysie de ce centre?

La dyspnée qui précède l'apnée, ou la tendance à celle-ci dans le cas de l'expérience qui nous occupe, ou dans le cas d'injection intraveineuse pourrait s'expliquer par l'anémie cérébrale intense, l'excitation du centre respiratoire par l'anémie rapidement neutralisée par l'action inhibitrice produite par l'adrénaline.

La preuve que l'adrénaline peut, en développant son pouvoir inhibitif sur le centre respiratoire neutraliser l'excitation qui tend à produire sur lui l'anémie cérébrale, réside dans l'observation du graphique X dont il a été si souvent question.

Nous voyons, en effet, que l'anémie cérébrale provoquée par l'occlusion des artères amenant le sang au cerveau est incapable de mettre fin à l'apnée adrénalinique.

Cette expérience à elle seule, prouve d'une façon incontestable, l'existence d'une action inhibitrice exercée par l'adrénaline sur le centre respiratoire.

Nous ne parlerons pas de l'hypothèse admise par LÉPINE, admettant comme cause des variations respiratoires provoquées par l'adrénaline une constriction des muscles bronchiques, que pour en faire ressortir le peu de fondement.

Nous ne pouvons admettre, en effet, comme dit LÉPINE, qu'il se produirait, sous l'influence de l'adrénaline, comme une ébauche d'asthme, l'exagération de l'affaiblissement des mouvements respiratoires produit par l'adrénaline, donnant lieu à l'apnée et l'exagération d'un asthme n'étant guère faite pour produire celle-ci.

IV. Du sort de l'adrénaline dans l'organisme.

Le phénomène le plus frappant de l'action de l'extrait capsulaire, est sans contredit, la rapidité avec laquelle cette action cesse.

OLIVER et SCHAEFER avaient constaté que l'extrait capsulaire étendait son action aux muscles volontaires. La courbe myographique, tant chez la grenouille que chez les animaux à sang chaud, s'allonge énormément et, chose singulière, cette action musculaire persiste longtemps après disparition de l'action circulatoire.

Les auteurs anglais en ont conclu, que l'extrait de la glande surrénale diffuse rapidement dans le système musculaire, et ont expliqué par là, la disparition si rapide de l'hypertension.

CYBULSKI chercha aussi à expliquer cette action si fugace, mais arriva à des conclusions toutes différentes.

Après administration intra-veineuse d'une forte dose d'extrait capsulaire, il constata qu'au moins une partie de cet extrait était éliminée par l'urine, celle-ci possédant la propriété hypertensive caractéristique, mais très peu accusée. D'autre part, cependant, la ligature préalable des artères rénales ne prolonge en aucune façon l'action de l'extrait sur le cœur et les vaisseaux. Il ne pouvait donc être question d'une élimination

rapide et totale de la substance active par l'urine, et, il fallait bien admettre sa destruction ou sa transformation rapide dans le sang ou les tissus.

CYBULSKI, remarqua que la substance active des capsules surrénales se laissait facilement oxyder : l'addition à un extrait aqueux de quelques gouttes d'une solution de permanganate de potasse à 1 %, abolit totalement les propriétés hypertensives de cet extrait. Il admit donc la destruction rapide du principe des capsules surrénales par oxydation, celle-ci se faisant dans les tissus et non dans le sang, car l'addition in vitro de sang artériel à l'extrait, ne modifie en rien les propriétés de celui-ci.

Un autre argument de CYBULSKI, en faveur d'une oxydation rapide de l'extrait capsulaire dans les tissus, réside dans l'absence de phénomène vasculaire à la suite d'injection souscutanée de doses d'extraits produisant, en injection intraveineuse, une hypertension excessive.

Cette théorie de la destruction par oxydation du principe actif des capsules surrénales, jointe à la découverte de la propriété hypertensive du sang de la veine capsulaire, a même amené CYBULSKI à attribuer au produit de sécrétion des capsules, la production de tous les phénomènes observés dans l'asphyxie. La hausse de pression sanguine, la dyspnée et les convulsions, seraient dues à l'accumulation dans le sang du principe actif des capsules surrénales que les glandes continuent à déverser et que le manque d'oxygène ne peut plus détruire.

Les recherches de LANGLOIS (39) confirmèrent les vues de CYBULSKI sur la destruction du principe actif des capsules surrénales, par oxydation. Chez le chien normal, quelle que soit la dose d'extrait injectée, la période d'hypertension ne dépassa jamais une durée de quatre minutes. En refroidissant artificiellement l'animal et en diminuant de la sorte l'énergie des oxydations, LANGLOIS a vu l'extrait agir pendant dix minutes et même plus.

Par contre, l'échauffement artificiel d'un animal à sang froid (tortue), abaissa considérablement chez lui la durée d'action de l'extrait par augmentation d'énergie de ces processus chimiques.

Dans la suite, LANGLOIS (40) attribua aussi au foie un rôle important dans la destruction de l'extrait capsulaire.

Les expériences de cet auteur montrèrent qu'une macération de foie neutralisait le pouvoir hypertensif de l'extrait capsulaire, qu'une injection d'extrait, lentement poussée dans une veine mésentérique, en diminuait le pouvoir et que la suppression fonctionnelle du foie, par établissement d'une fistule entre la veine porte et la veine cave avec ligature de l'artère épatique, prolongeait l'hypertension.

De plus, les agents oxydants tels que l'eau oxygénée et l'hémolymphe d'écrevisse, ajoutés in vitro à l'extrait, annihilaient son action hypertensive. LANGLOIS confirma également sa première hypothèse d'une destruction par oxydation, celle-ci intervenant dans le foie.

Les expériences récentes de BATELLI (41) confirment ces vues de LANGLOIS.

Du sang défibriné additionné d'adrénaline dans les proportions de 1/500.000, perd après un seul passage à travers un foie isolé son pouvoir hypertensif. Du sérum seul ou du sang défibriné privé de son oxygène par action du vide et additionné d'adrénaline dans les mêmes proportions, possède encore une action hypertensive mais réduite d'un tiers. Le foie et l'oxygène des hématies semblent donc jouer le rôle destructeur de l'extrait.

D'autre part, l'activité du muscle parait jouer un rôle important dans la destruction du principe actif des capsules surrénales dans l'organisme.

CARNOT et JOSSERAND (42) ont montré que la dose nécessaire pour obtenir un degré d'hypertension, donné par injection dans une artère musculaire, doit être le double de la dose injectée dans une veine pour obtenir le même effet; de plus, cette dose est insuffisante si les muscles ont été préalablement fatigués par l'électricité.

Une question importante et non résolue, était selon nous, l'étude plus approfondie du chromogène surrénal donnant avec le perchlorure de fer la coloration verte caractéristique et que KRUKENBERG avait identifié avec la pyrocatéchine.

On sait que MUHLMAN considérait le principe actif des glandes surrénales comme un corps très voisin de la pyrocatéchine.

L'étude de l'action physiologique de la pyrocatéchine faite par BORUTTAU et LANGLOIS, a montré que ce corps ne peut être assimilé avec la substance active des capsules surrénales. Mais il n'en existe pas moins entre ces deux corps des relations très manifestes, la plus frappante étant évidemment la coloration verte que donne aux deux corps le perchlorure de fer.

D'autres relations existent encore entre ces deux corps : LANGLOIS a montré que ni l'extrait capsulaire ni la pyrocatéchine ne sont détruits par le sang in vitro, d'autre part, les deux substances sont détruites dans l'organisme.

De plus LANGLOIS a insisté sur le rapport existant entre le pouvoir de coloration des extraits ou de la surface de section des capsules surrénales et l'activité hypertensive de ces extraits. Les extraits de capsules d'addisonniens trouvés inactifs par OLIVER et SCHAEFER ne donnent pas la couleur verte caractéristique.

Le pouvoir colorant des extraits capsulaires a, d'autre part, permis à BATELLI (43) d'établir une méthode colorimétrique de dosage du principe actif contenu dans les extraits.

MOORE prétend que le principe hypertensif des capsules et le chromogène sont deux groupes moléculaires complètement distincts.

Un fait qui ne semble guère plaider en faveur de cette hypothèse, réside dans cette circonstance, que l'addition à l'adrénaline de minime quantité de Fe_2Cl_6, nécessaire pour faire passer au jaune la coloration verte que produit l'addition d'une quantité plus faible encore de chlorure ferrique, diminue manifestement son pouvoir hypertensif.

Nous joignons à notre travail des graphiques XXI et XXII qui rendent compte de cette diminution d'activité.

La pyrocatéchine injectée dans l'organisme, produit une légère hausse de pression sanguine, avec production de convulsions respiratoires et musculaires très intenses.

La pyridine produisant, outre une hausse constante de la pression sanguine constatée par CORIN (44), une action inhibitrice manifeste sur la respiration analogue à celle de l'extrait capsulaire, nous nous sommes demandé, si l'administration simultanée des deux substances, ne produirait pas du côté de la circulation des phénomènes analogues à ceux produits par l'adrénaline.

Les expériences que nous avons faites dans ce sens, et dont l'une a fourni le graphique XXIII, nous ont montré que l'association de ces deux ne produirait rien des phénomènes que nous attendions.

La hausse de pression sanguine est manifeste même assez fortement accusée; mais les convulsions musculaires généralisées et respiratoires différencient complètement le tracé de celui obtenu par injection intraveineuse d'adrénaline.

Nous avons parlé plus haut de la théorie de la destruction de l'adrénaline dans l'organisme par des processus d'oxydation.

Nous avons relaté l'opinion de CYBULSKI admettant une élimination partielle de l'extrait capsulaire par l'urine. Nous avons fait dans ce sens plusieurs expériences, et nous devons reconnaître que jamais l'urine recueillie chez des animaux soumis à des doses moyennes (5 à 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000) n'a montré la coloration verte caractéristique de la présence du principe actif. Cette urine injectée directement dans la circulation produisait toujours de l'hypotension habituelle.

L'étude de la destruction in vitro de l'adrénaline nous arrêtera quelque temps.

Le fait que des solutions d'adrénaline vieillies jusqu'à production d'une coloration brunâtre n'ont rien perdu de leur activité, est banal.

Nous avons eu plusieurs fois l'occasion de vérifier ce fait, mais nous n'avons jamais constaté une augmentation de toxicité de ces solutions vieillies, danger sur lequel a tout récemment insisté LIVON (45). Nous avons également constaté qne l'ébullition d'une solution d'adrénaline n'abolit pas son pouvoir hypertensif.

L'adrénaline ajoutée in vitro soit au sang défibriné, soit au sang que l'on laisse se coaguler, ne perd pas son activité même après plusieurs jours.

Ce fait, dans l'hypothèse d'une destruction de l'adrénaline par oxydation, n'a cependant rien d'étonnant si l'on tient compte de la lenteur excessive avec laquelle le sang in vitro se dépouille de son oxygène.

Le sang additionné, au contraire de fragments de différents tissus, est le siège de phénomènes très vifs d'oxydation.

Que devient l'adrénaline ajoutée à ce sang, au sein duquel se passent de vifs phénomènes d'oxydation du fait de la présence de lambeaux de tissus? Malgré ces phénomènes d'oxydation, l'adrénaline n'est pas le moins du monde influencée.

Les graphiques XXIV et XXV, montrent les effets produits chez le même chien, par l'injection de 10 c.c. d'un mélange de sang défibriné et d'adrénaline au millième, dans la proportion de vingt pour un, et par l'injection de 10 c.c. du même mélange additionné de fragments de tissu musculaire.

Les substances avaient été maintenues pendant une heure dans l'étuve de D'ARSONVAL à 38 degrés.

Dans ce cas encore, on ne constate pas de diminution d'activité du sang additionné de fragments de tissus musculaire.

La preuve que de vifs phénomènes d'oxydation s'étaient produits dans ce mélange, était fournie par le fait de la coloration noire caractéristique qu'avait pris le sang.

Pas plus que l'exposition à l'air à la température du corps, la production d'un courant d'air prolongé pendant plusieurs heures, dans une solution aqueuse d'adrénaline, ou dans un mélange de sang et d'adrénaline additionné ou non de fragment de tissus et conservés à la température du corps, ne diminue le pouvoir hypertensif de l'adrénaline.

Pour produire le courant d'air, nous nous servions d'un corps de pompe creux se mouvant dans un vase contenant du mercure et aspirant l'air extérieur pour le refouler par l'intermédiaire des valvulves de MULLER,

dans une série de flacons laveurs contenant les mélanges liquides et plongés dans une cuve renfermant de l'eau à 40 degrés.

L'air, constamment renouvelé, barbotte dans les différents liquides. Il faut avoir soin d'intercaler entre 2 flacons contenant un mélange, un autre flacon contenant du liquide physiologique de façon à empêcher le liquide de l'un des flacons d'être poussé dans le flacon voisin par la force du courant d'air.

Les graphiques XXVI et XXVII et XXVIII montrent, que l'établissement pendant 2 heures d'un semblable courant d'air dans une solution aqueuse au dix millième d'adrénaline et dans un mélange de sang défibriné et d'adrénaline au millième, dans la proportion de 9 à 1, n'a aucune action sur le pouvoir hypertensif de ces deux liquides; ce pouvoir étant le même que celui d'une solution aqueuse d'adrénaline au dix millième préparée extemporanément.

Des faits semblables montrent que l'adrénaline n'est pas détruite in vitro par oxydation, même dans du sang auquel l'addition de fragments de tissu a communiqué de vives propriétés oxydantes.

Nous avons également essayé l'action in vitro sur l'adrénaline de quelques agents d'oxydation.

Comme le montre le graphique XXIX, le contact pendant une heure d'une solution d'adrénaline à 1/5000 avec un égal volume d'eau oxygénée officinale, n'abolit pas le pouvoir hypertensif de l'adrénaline.

Nous avons eu recours aussi à la propriété oxydante que possède le vanadate sodique, en présence de chlorate de potasse, et basée sur la propriété que ce vanadate possède, de permettre au chlorate de dégager son oxygène.

La mise en contact pendant une heure, d'une solution d'adrénaline à 1/5000, avec son égal volume d'une solution renfermant par centimètre cube un 1/2 centigr. de chlorate de potasse et un 1/2 centigr. de vanadate sodique, ne diminue en rien le pouvoir sphymogénétique de cette adrénaline (graphique XXX).

Le graphique XXXI montre que l'action oxydante du permanganate de potasse est au contraire manifeste. La mise en contact, pendant un quart d'heure, d'une solution concentrée (1 pour mille) d'adrénaline avec le même volume d'une solution au centième de permanganate de potasse détruit complètement le pouvoir hypertensif de cette adrénaline.

Une mise en contact aussi prolongée, n'est d'ailleurs nullement nécessaire ; le mélange fait extemporanément détruit complètement l'adrénaline. Un fait intéressant réside dans cette circonstance que l'injection préalable d'une solution de permanganate de potasse dans la circulation

ed'un animal, mpêche pour quelque temps l'hypertension de se produire après injection intraveineuse d'une solution d'adrénaline.

Dans l'exemple figurant au graphique XXXII au moment où on injecte dans la jugulaire 5 c.c. d'adrénaline, il s'est écoulé déjà 3 minutes depuis que l'animal a reçu 5 c.c. d'une solution au centième de permanganate de potasse.

L'hypertension produite par cette dose moyenne d'adrénaline est à peine appréciable.

Peut-on, du fait que le permanganate de potasse détruit aussi rapidement l'adrénaline, conclure à une destruction du principe actif dans l'organisme par oxydation? Nous ne le croyons pas. Le permanganate de potasse, est à notre avis, un oxydant trop énergique pour servir de critérium en cette matière.

Cybulski, constatant aussi, que l'extrait capsulaire n'était pas détruit dans le sang in vitro, admit que les processus d'oxydation détruisant ce principe actif dans l'organisme, se passaient non dans le sang mais dans l'intérieur des tissus.

Langlois, partisan convaincu de la destruction du principe actif des capsules par oxydation, donne comme démonstration évidente de cette théorie, le fait que l'action hypertensive des extraits capsulaires, est prolongée pendant plus de 10 minutes chez un chien dont il diminue, dit-il, les oxydations par abaissement de sa température interne jusqu'à 32 degrés.

Or, nous prétendons qu'en refroidissant un chien de cette façon. Langlois, loin de diminuer ses oxydations, les augmente au contraire, l'animal cherchant, par augmentation de ses processus chimiques à lutter contre ce refroidissement.

Nous avons, dans une série d'expériences, cherché à diminuer les oxydations chez le chien en employant différents moyens.

Nous avons d'abord soumis l'animal à l'alcool que l'on s'accorde à considérer comme diminuant à certaine dose les oxydations de l'organime. L'animal recevait progressivement en injections intraveineuses jusqu'à un litre d'un liquide composé de 7 grammes d'alcool absolu dilué dans un litre de chlorure sodique.

Le graphique XXXIII est pris chez un chien de 5 kilogr. 300 gr., qui a déjà, à ce moment, reçu 800 c.c. du liquide précité.

L'hypertension provoquée par l'injection intraveineuse de 20 c.c. de la solution d'adrénaline au dix millième ne semble pas prolongée.

Un autre moyen que nous avons employé consistait à diminuer par des saignées répétées le nombre des hématies chez un animal.

Après une première saignée proportionnelle au poids de l'animal, la quantité de sang soustraite était remplacée par une injection de la même quantité de sérum physiologique tiède. La pression initiale étant rétablie, une deuxième saignée était pratiquée et suivie du remplacement de la quantité de sang soustraite par du liquide physiologique.

Après avoir répété cette manœuvre un certain nombre de fois, on pouvait, sans aucun doute, admettre que l'animal fixait beaucoup moins d'oxygène que précédemment, la quantité de ses hématies étant considérablement réduite.

Dans ces conditions cependant, l'injection intraveineuse d'une dose moyenne (5 c.c. à 1 pour 10.000) d'adrénaline, ne prolonge pas son action au delà de la durée habituelle (voir graphique XXXIV).

Nous avons eu recours également pour diminuer les oxydations à la transformation de l'oxyhémoglobine du sang en une substance dérivée de l'hémoglobine impropre à fixer l'oxygène. L'empoisonnement d'un animal par l'oxyde de carbone ou un poison méthémoglobinisant réalise parfaitement ces conditions.

Le graphique XXXV montre les effets produits chez un chien de 7 kilogr. 200 gr., par une injection intraveineuse d'adrénaline alors que l'animal respire, depuis 32 minutes, 100 litres (mesurés au gazomètre relié à la canule trachéale avec interposition des valvulves de Muller) d'un mélange d'oxyde de carbone et d'air dans la proportion de 1 pour 233. Ici encore, la durée de l'effet est normale et montre aucune tendance à s'exagérer.

L'emploi du nitrite sodique comme poison méthémoglobinisant, présente l'inconvénient que la pression sanguine s'abaisse sous l'influence de cette substance, par suite de l'action vaso-dilatatrice commune à tous les nitrites.

Cependant, le fait que l'hypertension, loin de se prolonger, diminue au contraire, nous permet de conclure, que malgré la diminution de fixation d'oxygène due à la présence dans le sang de la méthémoglobine, l'action hypertensive ne se prolonge pas.

Le graphique XXXVI montre l'effet d'une injection de 5 c.c. d'adrénaline chez un chien qui a reçu en injection sous-cutanée 170 milligr. par kilogramme d'animal, de nitrite sodique et dont le sang offre la couleur caractéristique de la présence de méthémoglobine.

L'hypertension, loin d'être prolongée, est, au contraire, écourtée.

En résumé, d'après les résultats que nous obtenons in vitro et chez l'animal, nous ne pouvons nous déclarer que fort peu convaincu de la

destruction de la substance active des capsules surrénales dans l'organisme par oxydation.

D'autre part, les expériences de Langlois et de Carnot et Josserand, montrant la participation du foie et des muscles dans la destruction de ces substances, sembleraient plutôt plaider en faveur, non pas d'une destruction de l'adrénaline mais de sa fixation par certains organes.

Conclusions générales.

Les faits que nous croyons avoir établis ou confirmés sont les suivants :

1° L'accélération du pouls, survenant après le ralentissement initial chez un animal auquel on injecte de l'adrénaline, est due à une excitation de tout l'appareil accélérateur du cœur tant central que périphérique. La participation de l'appareil central n'est cependant pas indispensable pour produire l'accélération.

2° Les vaisseaux cérébraux se contractent sous l'influence de l'adrénaline comme tous les autres vaisseaux du corps, cette vaso-constriction existant pendant toute la durée de l'action de l'adrénaline.

3° L'augmentation de volume du cerveau, observée à la suite d'une injection d'adrénaline, est due vraisemblablement à une stase veineuse dépendant du ralentissement du pouls et de l'arrêt respiratoire existant à ce moment.

4° Le centre vaso-moteur n'intervient dans la hausse de pression adrénalinique que secondairement et ce, du fait de l'anémie cérébrale provoquée par la vaso-constriction des vaisseaux cérébraux.

5° Le ralentissement du pouls, observé à la suite d'une injection d'adrénaline chez un animal à pneumogastriques intacts, semble dû à l'intervention de deux facteurs : une action directe sur le centre modérateur du cœur, et une action secondaire produite par une irritation de ce centre par l'anémie cérébrale dûe à la vaso-constriction des vaisseaux cérébraux

6° L'adrénaline agit indubitablement sur les terminaisons intracardiaques du pneumogastrique et ce, en produisant leur excitation, ce que démontre le ralentissement du pouls survenant chez un animal à vagues sectionnés.

7° L'adrénaline agit d'une façon directe sur le centre respiratoire pour produire son inhibition. La dyspnée qui précède l'apnée ou l'affaiblissement des mouvements respiratoires observés dans le cas de fortes doses d'adrénaline, semble plutôt due à une excitation secondaire du centre respiratoire par l'anémie cérébrale.

8° Le fait que l'adrénaline serait détruite dans l'organisme par oxydation est loin d'être démontré.

Index bibliographique.

(1) OLIVER et SCHAEFER : *On the physiological action of extract of the suprarenal capsules.* Journal of physiology, vol. XVIII, p. 230.

(2) CYBULSKI : *Ueber die Funktion der Nebennieren.* Wien. med. Wochenschr., 1er et 8 février 1896.

(3) SZYMONOWJCZ : *Ueber die Funktion der Nebennieren.* Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 64, S. 97, 1896.

(4) FRAENKEL : *Beiträge zur Physiologie und physiologischen Chemie der Nebenniere.* Wiener med. Blätter, 1896, N. 14, 15 et 16.

(5) VELICH : *Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf.* Wiener med. Blätter(1896, S. 227.

(6) BIEDL : *Vorläufige Mittheilung über die physiologische Wirkung des Nebennierenextractes.* Wiener klin. Wochenschr., IX, 1896, S. 157.

(7) GOTTLIEB : *Ueber die Wirkung der Nebennierenextract auf Herz und Blutdruck.* Arch. für experim. Pathol. u. Pharmakol., 1897, XXXVIII, p. 99 et 1899, XLIII, p. 249.

(8) CYON : *Die physiologischen Herzgifte.* Pflüger's Archiv, 1898, LXXIV, p. 97.

(9) BORUTTAU : *Erfahrungen über die Nebennieren.* Pflügers's Archiv, 1899, LXXVIII, p. 97.

(10) LIVON : *Action de l'adrénaline sur la circulation.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., février 1903.

(11) BIEDL et REINER : *Studien über Hirncirculation.* Arch. für die gesammte Physiol., 1897, LXXIII, p. 385.

(12) GOURFEIN : *Sur une substance toxique, extraite des capsules surrénales.* Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 5 août 1895, p. 311.

(13) AMBERG : *Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren.* Archives de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. 11, 1903, p. 57.

(14) VELICH : *Ueber die Einwirkung des Nebennierenextractes auf den Blutkreislauf,* Wiener med. Wochenschr., 1898, 25 juin, p. 1258.

(15) CLOPATT : Virchow's Jahresbericht, 1900, II, p. 508.

(16) VON FÜRTH : *Zur Kenntnis der brenzcatechinähnlichen Substanz der Nebennieren.* Zeitschr. für physiol. Chemie, 1898, XXIV, p. 142 et XXVI, p. 15 et 1900, XXIX, p. 105.

(17) HEDBOM : *Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugetierherz.* Skand. Arch. f. Physiol., 1898, VIII, p. 147.

(18) CLEGHORN : *The action of animal extract, bacterial cultures, and culture filtrates on the mammalian heart muscle.* Amer. journal of physiol., 1899, II, p. 273.

(19) FOA et PELLACANI : Arch. per le scienze med., 1870, III, p. 24.

(20) GARNJERI et MARINO ZUCCO : *Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'extrait aqueux des capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1888, X, p. 334.

(21) GLUZINSKI : Wiener klinische Wochenschrift, 1895, nº 14.

(22) TIZZONI : *Sur la physio-pathologie des capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1884, V, p. 333 et VI, p. 386.

(23) ALEZAIS et ARNAUD (cités par LANGLOIS).

(24) LEPINE : Semaine médicale, 18 février 1903, nº 7.

(25) VULPIAN : *Notes sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales.* Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 29 septembre 1856, p. 663.

(26) VIRCHOW : *Zur Chemie der Nebennieren.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1857, XII, p. 481.

(27) ARNOLD : *Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1866, XXXV, p. 64.

(28) KRUKENBERG : *Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1885, CI, p. 542.

(29) CERVELLO : *Neurine et capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1895, XXII, p. 122.

(30) FRAENKEL : *Ueber die Sphygmogenin.* Wiener med. Blätter, 14 et 16 de 1896.

(31) MUHLMAN : *Zur Physiologie der Nebennieren.* Deutschen med. Wochenschr., No 26 de 1896.

(32) MOORE : *On the chromogen and on the active physiological substance of the suprarenal gland.* Journ. of physiol., 1897, XXI, p. 382.

(33) ABEL (cité par TRIVAS).

(34) MOORE et PURINTON : *Ueber den Einfluss minimaler Mengen Nebennieren.* Pflüger's Archiv, 1900, LXXXI, p. 487.

(35) BAYLISS et HILL : *On intra-cranial pressure and the cerebral circulation.* Journ. of Physiol., 1895, XVIII, p. 204.

(36) SPINA : *Experimentelle Untersuchungen über die Bildung des Liquor cerebrospinalis.* Pflüger's Archiv, 1899, LXXVI, p. 204.

(37) PICK : *Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel.* Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. XLII, 1899, pag. 399.

(38) GERHARDT : *Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren.* Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol., XLIV, p. 161, 1900.

(39) LANGLOIS : *Sur les fonctions des capsules surrénales.* Thèse de doctorat et sciences, Paris, 1897.

(40) LANGLOIS : *Action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 29 mai 1897. — *De la destruction de la sphygmogénine surrénale dans l'organisme.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 12 juin 1897.

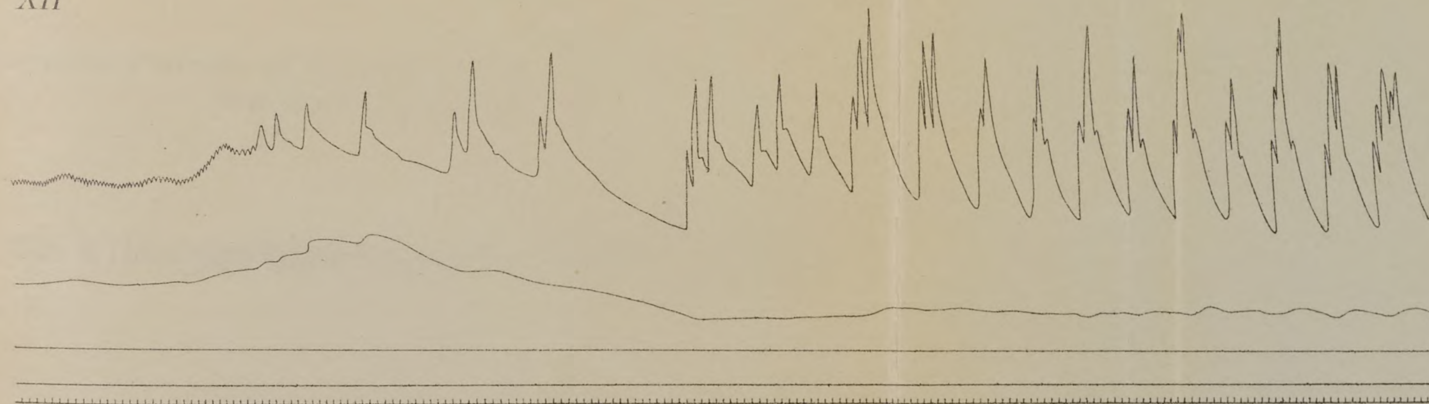
(41) BATELLI : *Transformation de l'adrénaline dans l'organisme.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 27 décembre 1902.

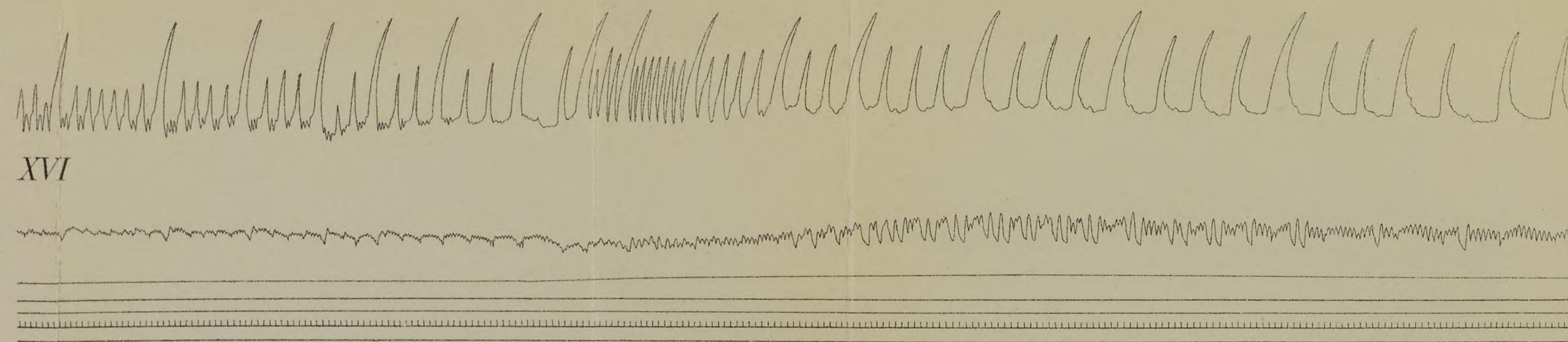
(42) CARNOT et JOSSERAND : *Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 20 déc. 1902. — *Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline.* Soc. de Biol., 10 janvier 1903.

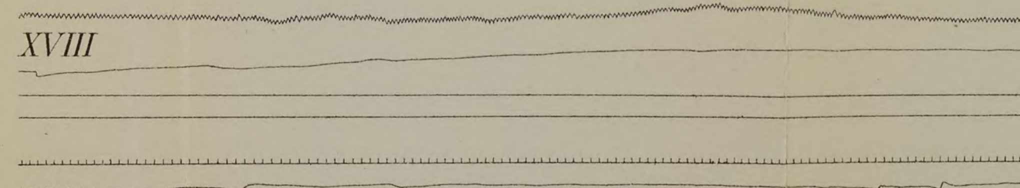
(43) BATELLI : *Du dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 24 mai 1902, p. 571.

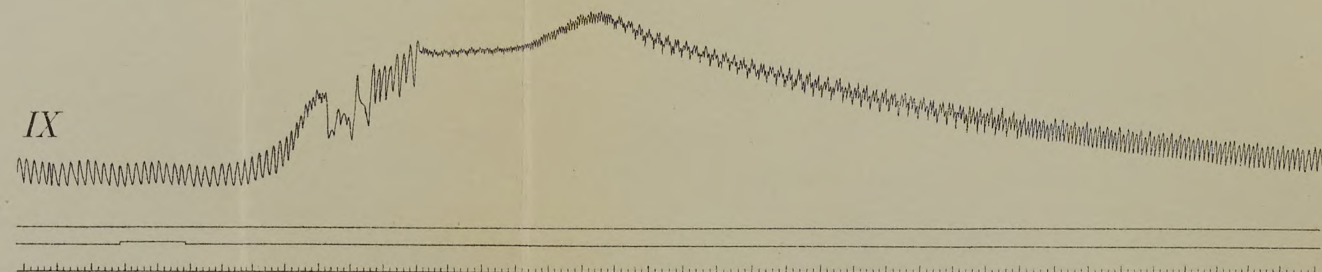
(44) CORIN : *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des poisons de la série de la Cocaïne.* Travaux du laboratoire thérapeutique de l'Université de Liège, 1894, p. 165.

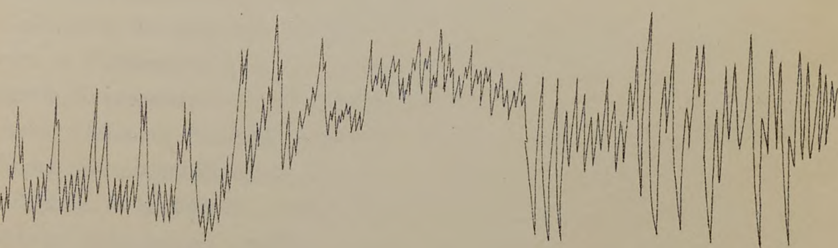
(45) LIVON : *Danger du principe actif des capsules surrénales dialysées.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 16 déc. 1902, p. 1501.

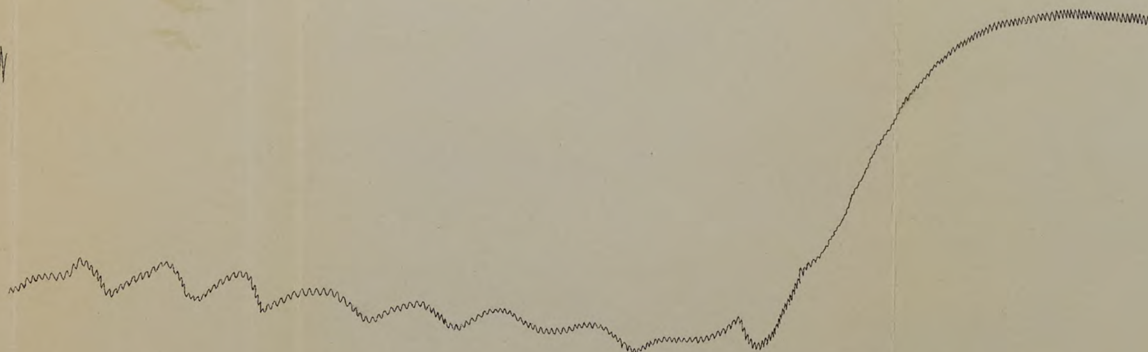


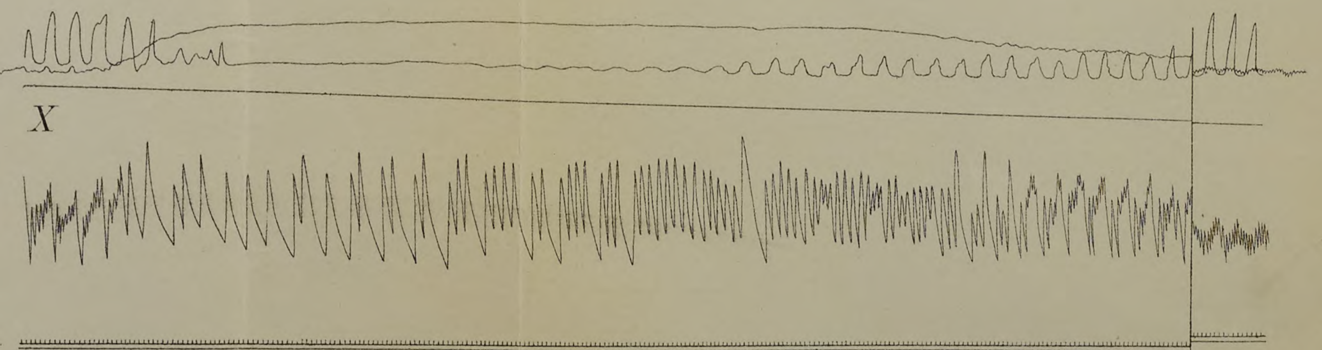


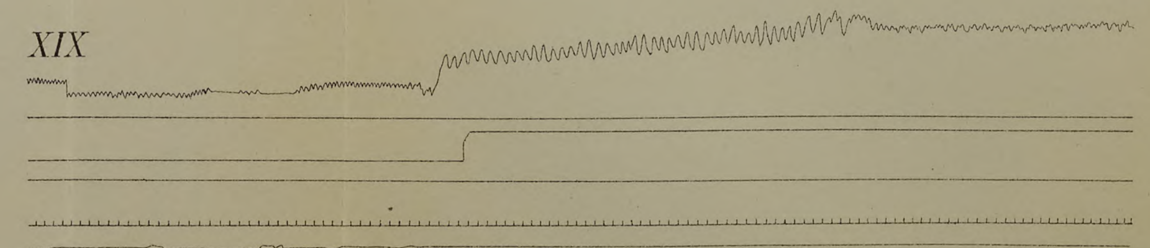












Lith P. Allaert, Gand.

Travail de l'Institut de Thérapeutique de l'Université de Liège.
(Directeur : Prof. Henrijean.)

Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline

PAR

LE Dr ANT. HOUGARDY.

CHAPITRE I.

Introduction.

Il y a certainement peu de questions qui paraissent avoir laissé les physiologistes aussi indifférents, que celle de l'action des substances à réaction alcaline sur l'organisme sain. La plupart des travaux relèvent exclusivement du domaine clinique. Ce qui a surtout intéressé les chercheurs, c'est l'alcalinité du sang, son dosage, ses variations dans les états pathologiques et l'utilisation que l'on pouvait faire de ces données pour le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique des maladies.

Aussi l'hémoalcalimétrie constitue-t-elle le sujet de travaux aussi nombreux que contradictoires dans leurs conclusions. L'alcalescence du sang dépend à la fois des bicarbonates alcalins qu'il contient, et des phosphates monoacides alcalins et alcalino-terreux. Il faut encore tenir compte de ce que A. Lumière, L. Lumière et H. Barbier (1) ont appelé la basicité du sang. En effet, quand on ajoute à du sang un acide, une certaine quantité de celui-ci va neutraliser les alcalins ; mais une autre partie se fixe sur l'urée et certaines substances albuminoïdes qui, bien que

(1) A. Lumière, L. Lumière, H. Barbier : *Titrage de l'alcalinité du sang*. Archives de Médecine expérimentale. Novembre 1901.

douées de propriétés basiques, restent cependant sans action sur les indicateurs colorés. Cette absence de réaction des albumines et de l'urée sur les indicateurs habituels ne permet pas de savoir exactement quelle quantité d'acide aura réellement servi à neutraliser l'alcali. Il ne faut donc pas attendre une rigueur absolue des résultats fournis par le dosage de l'alcalinité du sang. Mais ce serait une erreur de croire que ce genre de recherches soit dépourvu de tout intérêt pratique : si l'on a soin de se placer dans des conditions expérimentales invariables, tant au point de vue de la quantité de sang à analyser, de sa dilution, qu'au point de vue du titre et de la nature de la solution acide employée ainsi que de l'indicateur coloré, on obtiendra des résultats qui sans être d'une exactitude absolue, seront cependant parfaitement comparables entre eux. La solution acide qui doit servir au titrage, sera préparée de fraîche date de même que l'indicateur dont la sensibilité s'émousse souvent assez vite.

Les multiples méthodes d'hémoalcalimétrie qui ont été proposées peuvent se ramener à trois modes : dosage direct de l'alcali par un acide; dosage en retour par addition d'un excès d'acide que l'on titre ensuite; enfin dosage basé sur la réaction iodique. Ces trois types ont été modifiés à l'infini : la nature de l'acide utilisé varie avec chaque auteur; ZUNTZ se sert de l'acide phosphorique; LOEWY emploie l'acide tartrique; DROUIN préfère l'acide oxalique; entre les mains de LÉPINE les meilleurs résultats seraient fournis par l'acide acétique; tandis que RIGLER se sert d'acide sulfurique et LUMIÈRE d'acide chlorhydrique.

Le mélange du sang à l'acide varie aussi beaucoup : DROUIN empêche la coagulation du sang par addition de sulfate de soude; RIGLER(1) provoque au contraire la coagulation par additon d'alcool; LOEWY(2) empêche la coagulation et provoque l'hémolyse en recueillant le sang dans une solution d'oxalate de soude à 2 °/o. C'est ce procédé que nous avons employé, aussi nous réservons nous de l'exposer plus en détail plus tard. Le procédé de A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et H. BARBIER(3) basé sur l'iodométrie exige des manipulations assez longues qui nous paraissent une complication absolument inutile.

Après avoir choisi l'acide à utiliser, le mode de récolte du sang, on

---

(1) RIGLER : *Das Schwanken der Alcalicität des Gesammtblutes und Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zuständen.* Centralbl. f. Bacteriologie, 13 December 1901, T. XXX, No 22.

(2) LOEWY : Arch. f. d. ges. Physiol. PFLÜGER, 54, 1894, p. 462 et suivantes.

(3) A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE, H. BARBIER : Archives de Médecine expérimentale, 1901.

doit encore se préoccuper de deux points importants : la quantité du sang à soustraire au sujet pour l'analyse et le choix de l'indicateur. Il est inutile de dire que plus la quantité de sang sera considérable, plus les résultats se rapprocheront de la vérité. C'est précisément parce qu'en clinique on opère sur des quantités de sang beaucoup trop faibles qu'on obtient des données aussi inconstantes. En outre le sang devra être recueilli autant que possible dans un vaisseau; la piqûre du doigt ne donne pas du sang pur; mais un mélange en proportions fort variables et totalement inconnues de sang et de lymphe.

En ce qui concerne l'indicateur coloré, le tournesol sous forme de teinture ou de papier doit être rejeté à cause de la lenteur de son virage. La phénolphtaléine est trop sensible à l'anhydride carbonique du sang dont la couleur se confondrait du reste aisément avec celle du réactif. L'acide rosolique ne convient pas mieux que les précédents. Le meilleur indicateur semble être jusqu'à présent le papier imprégné de lacmoïde et conservé à l'abri de la lumière.

Après ce court résumé de la technique du dosage de l'alcalinité sanguine, résumons en quelques mots les connaissances actuelles sur l'alcalinité du sang dans les différents états physiologiques. Il était évident à première vue que les variations des conditions physiologiques qui modifient parfois si profondément le fonctionnement normal des différents rouages de l'organisme, devaient aussi influencer la réaction alcaline des humeurs Et tout d'abord on s'est demandé quelle peut être l'influence de l'âge sur l'alcalescence du sang.

Berend et Preisich (1) ont résolu la question. Suivant eux, l'alcalinité sanguine très forte au moment de la naissance baisse rapidement pour atteindre son minimum à l'âge de trois ans; elle se relève ensuite et à l'âge de seize ans, l'alcalinité du sang a la même valeur que chez l'adulte. Enfin chez le vieillard, l'alcalinité diminue à nouveau.

L'hyperalcalinité observée par beaucoup d'auteurs au cours de la digestion s'expliquerait par l'utilisation de produits acides nécessaires à la sécrétion du suc gastrique. Le jeûne produirait inversement de l'hypoacidité. L'hypoalcalinité s'observe encore après un travail musculaire énergique, tel que celui qui se produit dans l'intoxication par la strychnine. Tauzk et Burckardt l'attribuent à la production lactique dans les muscles tétanisés.

Il est établi que l'alcalinité du sang total est plus élevée que celle du sérum à cause de la réaction basique très prononcée des globules rouges

(1) Berend et Preisich : Magyar Orvosi Archivum, 1895.

et blancs; ce qui explique l'hypoalcalinité concomitante des affections déglobulinisantes. La coagulation du sang abaisse la valeur de l'alcalinité suivant ZUNTZ et ses élèves. Pour GAREL et CANARD, la réaction alcaline du sang est à peine plus faible dans le sang veineux que dans le sang artériel. Si l'on envisage la série animale, on constate que l'alcalinité du sang atteint son maximum chez les oiseaux; elle paraît augmenter avec l'activité respiratoire, ce qui concorde avec ce fait bien établi que les alcalins facilitent les oxydations; on sait en effet depuis longtemps qu'il suffit de mettre certaines substances en solution alcaline pour obtenir leur oxydation complète et rapide. C'est à cette propriété des alcalins qu'on attribue encore aujourd'hui le rôle favorable du bicarbonate de soude, du carbonate de lithine etc. dans le diabète et la goutte. PAVY injectant dans la veine porte d'un chien après la mort de la potasse caustique en ayant soin de lier au préalable quelques lobules hépatiques de façon à les soustraire à l'action de l'alcali, PAVY trouve que ces lobules isolés contiennent encore de sucre, tandis que les autres n'en montrent plus trace. En opérant de la sorte, on détruirait même le glycogène. Tous les auteurs ne partagent cependant cette manière de voir; et RICHTER(1) admet que si l'opium, l'antipyrine, les alcalins diminuent la glycosurie, c'est en empêchant la transformation du glycogène en sucre et non en provoquant une consommation plus grande de sucre par les cellules.

Mais à côté des modifications spontanées, physiologiques de l'alcalinité, peut on augmenter ou diminuer à volonté cette propriété du sang, notamment quand elle est altérée par une affection relevant de la grande dyscrasie acide, l'uricémie, le coma diabétique, etc. Dans cette voie, on trouve les travaux de PERGAMI(2) qui ne parvint pas à augmenter d'une façon durable la réaction alcaline du sang en administrant les alcalins par la voie buccale. Le même insuccès attendait les injections sous-cutanées de solutions alcalines pratiquées par CHARON et BRICKE.

FODERA et RAGONA(3) ont montré que les injections intra-vasculaires de soude sont impuissantes à élever notablement l'hémoalcalinité. F. BOTAZZI(4) étudiant l'action des solutions de savon attribue les effets toxiques de ces

(1) RICHTER : *Contr. à la connaissance du mode d'action des substances abaissant la glycosurie.* Z. f. klin. Med. XXXVI.

(2) PERGAMI : *Azione delle sostanze alcaline sosministrate per la via dell stomaco sull' alcalescenzo.* Ann. di farmacoth., 1899, p. 293.

(3) FODERA et RAGONA : *Studie sull' alcalescenzia dell sangue.* Arch. d. farmac. et terap. t. 5, 1867.

(4) F. BOTAZZI : *Sull' azione fisiologica dei saponi.* Revista di scienze biologiche, 1900.

substances à la présence de soude libre. V. Aducco(1) injecte des solutions concentrées de carbonate neutre de sodium et obtient des hausses de pression sanguine générale considérables, fait qui n'a rien d'étonnant en raison de l'hypertonicité des solutions. On peut regretter que l'auteur n'ait pas enregistré les effets respiratoires.

Curt Lehmann(2) montra l'influence de l'acide carbonique sur les affinités alcalines du sang.

Lépine(3) fait ingérer des alcalins; mais ne parvient qu'à provoquer une augmentation minime et très passagère de l'alcalinité sanguine.

Wittold(4) donne de ses recherches des conclusions analogues. Cet auteur signale en outre la proportionnalité existant selon lui entre l'hémo-alcalinité et le nombre des globules rouges. Cette dernière donnée est en discordance avec les résultats obtenus par Fodera et Ragona, lesquels prétendent que la destruction des hématies n'a pas d'influence sur l'alcalinité du sang.

De la comparaison de ces résultats on peut tirer cette conclusion qu'il doit exister un mécanisme régulateur de la fonction alcaline du sang. Le sang résiste victorieusement, chez l'animal sain, aux causes capables de modifier son alcalinité; aussi les ruptures d'équilibre de cette réaction sanguine doivent-elles être considérées comme l'indice d'un état pathologique, chaque fois qu'elles sont un peu marquées et constantes. L'existence d'un mécanisme régulateur de l'hémoalcalescence devient plus facile à admettre quand on lit les travaux publiés sur l'effet physiologique des acides.

Salkowski(5) démontre la possibilité de diminuer l'alcalinité du sang chez le lapin par administration d'acide sulfurique, alors que pareille tentative ne réussit pas chez le chien.

Gaethgens(6) montra que les bases fixes ne concourent pas à neutraliser l'acide et Walter(7) prouva que chez le chien c'est une production exagérée d'ammoniaque qui amène la saturation de H_2SO_4.

---

(1) V. Aducco : Travaux du laboratoire de l'université de Turin, 1890.

(2) C. Lehmann : Arch. f. Physiol. Bd. 58, p. 402.

(3) Lépine : Semaine médicale. 3 Mai 1897.

(4) Wittold : Centrallbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten, N° 2, 1902.

(5) Salkowski : *Ueber die Möglichkeit der Alkalientziehung beim lebenden Thier*. Virch. Arch., Bd. 58, S. 134.

(6) Gaethgens : Centrallbl. f. die med. Wissensch., 1872, N° 53.

(7) Walter : *Untersuch. über die Wirk. von Säuren auf den Thierorganismus*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., T. VII, 1877, p. 148.

WINTERBERG (1) établit que la neutralisation de l'acide s'opère à la fois chez les carnivores et les herbivores, mais avec une intensité moindre pour ces derniers, infirmant ainsi en partie les résultats de SALKOWSKY.

Les modifications de l'alcalinité dans les états pathologiques ont été l'objet d'études extrêmement nombreuses.

BEHRING, ROUX et NOCARD, ARLOING, CORNEVIN et THOMAS accordent une grande importance à l'alcalinité du sang dans la résistance à l'infection. FODOR (2) reconnut le fort pouvoir bactéricide du sang des animaux alcalinisés avec du carbonate de soude ou de potasse.

CANTANI (3) augmente l'alcalinité du sang chez des animaux auxquels il injecte l'antitoxine diphtérique.

RIGLER (4) constate la diminution de l'alcalini é dans les intoxications par le phosphore, le chlorate de potasse, l'acide picrique, l'acide gallique, la pilocarpine, l'atropine. Il établit de plus que, les vaccins produisent une augmentation lente et permanente de l'alcalinité sanguine, à l'inverse des antitoxines qui provoquent une augmentation rapide mais momentanée de la réaction alcaline.

Pour ZAGARI (5), l'intoxication chronique par l'alcool diminue également l'alcalinité du sang.

Les pyrexies diminueraient également l'alcalinité sanguine. Enfin, depuis longtemps déjà, on sait que les anémies, les leucémies, les néphrites, les affections hépatiques, les cachexies de toutes natures abaissent le taux de l'alcalinité du sang, au même titre que la dyscrasie acide.

Mais il est un point sur lequel l'accord est loin d'être fait, c'est l'influence des alcalins sur l'élimination de l'azote urinaire et fécal. Les travaux ont ici fourni les données les plus disparates, non seulement quant à la quantité d'azote éliminé, mais aussi en ce qui concerne la forme de l'élimination. C. CLAR (6) observa sous l'influence d'une alimentation alcalinisée, l'augmentation de l'acide urique excrété avec retour rapide à l'état normal.

Pour SALKOWSKI l'acétate de soude entraînerait la diminution de la

---

(1) WINTERBERG : Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25, 1898, p. 202.

(2) FODOR : Deutsche med. Wochenschr., 1887.

(3) CANTANI : Centralbl. f. Bacteriologie. 1896, Bd. XX, N° 16.

(4) RIGLER : Centralbl. f. Bacteriologie, 18. décembre 1901.

(5) ZAGARI : Giorn. internat. delle scienze med., 1892.

(6) C. CLAR : *Einfluss des kohlens. Natrons auf die N.-Ausscheidung des Menschen.* Centralbl. f. med Wissensch., 1888, p. 466.

quantité d'acide urique excrété par la voie rénale; tandis que HERMANN (1) ne signale aucune modification dans l'élimination de ce produit. G. GORSKY (2) expérimentant sur quatre hommes sains pendant un temps assez long (vingt quatre jours) a constaté l'augmentation de l'azote total éliminé sous l'influence du carbonate de lithine administré par la voie gastrique. Cette augmentation se traduit selon lui par un relèvement du poids de l'azote uréique et de l'acide urique. La diurèse serait en même temps diminuée.

W. BECKMANN (3) signale que le citrate de soude augmenterait la quantité de sels de potassium dans l'urine humaine; il y aurait en même temps diminution de la quantité d'ammoniaque qui tomberait proportionnellement au quantum de sel introduit. Les sels de chaux et de magnésie ne seraient pas influencés.

Pour JAWEIN (4) la quantité totale d'azote urinaire augmente après absorption de citrate et de bicarbonate sodique. La teneur de l'urine en soufre neutre subirait la même marche ascendante, de sorte que, la quantité de soufre acide diminuant, le soufre total ne change pas.

D'autres auteurs, au lieu de s'adresser à des substances alcalines chimiquement pures, ont porté leurs investigations sur les eaux minérales de différentes stations thermales. Dans cette voie, O. PALLOP (5) admet que les eaux de Carlsbad et Vichy augmentent la diurèse ainsi que l'excrétion totale de l'azote, tant de l'urine que des fèces, avec élévation de la teneur en urée. Il conclut à l'accélération de l'assimilation générale. K. SCHAUMANN (6) a montré que NaCl est sans action sur l'élimination de l'azote; KCl augmente et RuCl diminue cette élimination.

D. LO MONACO (7) étudiant l'action des eaux alcalines contenant du calcium sous forme de bicarbonate constate une augmentation de la diurèse avec diminution de la quantité d'azote urinaire et fécal.

Nous ne prolongerons pas ici l'énumération des travaux publiés sur les effets des eaux alcalines; nous ne pouvons cependant quitter la

---

(1) HERMANN : Arch. f. klin. Med., XLIII, p. 273, 1888.

(2) G. GORSKY : *Ueber den Einfl. des Lithiumscarbonats auf den Stickstoffwechsel bei Gesunden.* Centralbl. f. med. Wissensch., 1890, p. 27.

(3) W. BECKMANN : *Exper. Untersuch. üb. den Einfl. des kohlens. und citronsauren Natrons auf die Ausscheid. der Alkalien.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1890, N° 15, p. 266.

(4) JAWEIN : Zeitschr. f. klin Med., 22, p. 43.

(5) O. PALLOP : Petersburg. med. Wochenschr., 1894, p. 27.

(6) K. SCHAUMANN : Centralbl. f. med. Wissensch., 1894, N° 23.

(7) D. LO MONACO : *Gli effetti delle acque alcaline sul consumo azotato e sulla formazione dell' acido urico.* Il Policlinico III, 1896, p. 345.

question de l'élimination de l'azote sans dire quelques mots de ce qu'on a appelé la cachexie alcaline :

Comme on l'a vu plus haut, la plupart des auteurs admettent l'augmentation de la quantité d'azote éliminé sous l'influence des alcalins; ils reconnaissent donc à ces substances le pouvoir d'exagérer les phénomènes de désassimilation et pensent que l'usage prolongé d'une médication alcaline est de nature à provoquer dans l'organisme des désordres graves. D'autres auteurs pensent que les eaux naturellement alcalines, VICHY par exemple, ne sont pas susceptibles de produire cette action nocive; tandis que les solutions de bicarbonate de soude préparées artificiellement pouvaient avoir des conséquences défavorables pour la nutrition générale du sujet.

RABUTEAU considérait les alcalins à fortes doses comme ayant une action déglobulinisante. Si l'on s'en rapporte à l'opinion défendue par HAYEM, SOULIER, etc. la cachexie alcaline serait la conséquence, non pas du médicament lui même, mais des conditions défavorables dans lesquelles on l'administre. Il n'existerait donc pas à proprement parler de cachexie alcaline; et si des troubles profonds de la nutrition sont parfois observés, ils résultent de l'administration intempestive du bicarbonate sodique.

Il persiste en tous cas sur la réalité de la cachexie alcaline, une obscurité qui dépend sans doute de la façon défectueuse dont on a fixé les conditions d'expériences. On n'a pas suffisamment tenu compte des conditions physiologiques ou pathologiques des sujets, des doses, du moment et de la voie d'introduction de la substance alcaline. Aussi l'étude systématique des alcalins présente-t-elle un intérêt théorique et pratique considérable.

Pour terminer cet exposé historique, nous signalerons brièvement les intéressantes recherches de L. FREDERICQ (1) sur la cause de l'apnée.

Partisan convaincu de la théorie chimique de la respiration, L. FREDERICQ avait déjà démontré le rôle capital joué par l'anhydride carbonique dans la production de la dyspnée. Il eût été intéressant de fournir la preuve directe que, inversement, la soustraction de CO_2 au sang provoque l'apnée. Or la soude fixe énergiquement l'acide carbonique; ce raisonnement amena L. FREDERICQ à tenter de diminuer la tension de CO_2 dans le sang par des injections intraveineuses de soude; cette diminution de tension devait diminuer ou même supprimer les mouvements

(1) L. FREDERICQ : *Sur la cause de l'apnée.* Bull. acad. royale de Belgique. Classe des sciences No 7, p. 464-482, 1900.

respiratoires. Les résultats ne furent pas précisément ceux qu'attendait FREDERICQ qui attribue son insuccès au fait signalé par FODERA et RAGONA(1), à savoir que les injections intraveineuses de soude sont impuissantes à modifier l'alcanité du sang et partant à y changer la tension de l'anhydride carbonique; elles ne peuvent donc produire l'apnée.

CHAPITRE II.

Influence du bicarbonate et du carbonate sodiques administrés par la bouche au moment des repas chez le chien.

L'étude des échanges nutritifs dans les différents états physiologiques ou pathologiques ne peut avoir de valeur sérieuse que si l'on se place dans des conditions permettant de comparer rigoureusement les résultats fournis par l'expérimentation. La meilleure méthode est sans contredit celle qui consiste à placer au préalable les sujets en équilibre nutritif et à voir ensuite quelle est l'influence des différents facteurs que l'on veut étudier sans apporter aucune modification au régime alimentaire des animaux. C'est la méthode que nous avons suivie. Voici à grands traits la façon dont nous avons procédé pour arriver à notre but : Toutes les expériences ont été pratiquées simultanément sur des chiens recevant *proportionnellement à leurs poids exactement* les mêmes quantités d'aliments et de médicaments. Il est bon de choisir des chiens de même race pour éviter une cause d'erreur qui, pour être légère, pourrait cependant troubler quelque peu les résultats; on cherche également à avoir des animaux de poids très voisins.

Une fois les sujets trouvés, on les place dans des cages métalliques dont le fond est constitué par deux grillages dont les mailles ont des dimensions différentes : le grillage supérieur à mailles larges permet le passage des matières fécales qui sont arrêtées sur le second. Celui ci possède des mailles plus minces et laisse s'écouler l'urine dans un vase placé sous l'appareil. Les animaux sont d'abord laissés à jeun pendant 24 à 48 heures, de façon à leur faire accepter sans répugnance le nouveau régime auquel ils vont être soumis. Celui-ci se compose de pain, de lait et d'eau. On note chaque jour les quantités d'aliments fournies et l'on pèse également les animaux. Quand les poids de ces derniers se maintiennent constants, c'est que l'équilibre nutritif est établi. A partir de ce moment, on dose dans le lait, l'azote par le procédé de KJELDAHL; la graisse par

(1) FODERA et RAGONA : *Studii sull' alcalescenzia dell sangue.* Arch. d. farmac. e terap. t. 5, 1897.

l'acidobutyromètre de GERBER, la lactose par le polarimètre. La méthode de KJELDAHL permet de doser l'azote du pain, dont la fécule est estimée sous forme de glycose par le chauffage sous pression dans l'eau acidulée. Les urines et les fèces recueillies journellement sont examinées au point de vue de l'azote et des sels qu'elles contiennent; et ce, d'après les procédés suivants :

La méthode de KJELDAHL suivie de la décomposition du sulfate ammoniaque par l'hypobromite de soude permet de doser l'azote total de l'urine et des excréments solides.

Le dosage de l'urée se fait également à l'aide de l'appareil de DUPRÉ après précipitation des corps azotés autres que l'urée par l'acide phosphotungstique.

Le dosage de l'acide urique seul est impossible à faire exactement d'après les méthodes actuelles; aussi avons nous préféré doser les corps alloxuriques en bloc (acide urique et bases alloxuriques) et c'est encore à la décomposition par l'hypobromite que nous avons eu recours. Les sels et les corps alloxuriques sont d'abord précipités par $AgNO_3$. Le filtrat, débarrassé de l'excès de nitrate d'argent par NaCl, ne contient plus que l'azote total moins celui qui correspond aux corps alloxuriques dont on s'est séparé. Par différence, il est donc aisé de connaitre la part d'azote provenant de ces corps.

Les sels sous forme de chlorures ont été dosés directement dans l'urine par une solution titrée de $AgNO_3$ avec le chromate de potasse comme indicateur; les phosphates ont été recherchés par une solution titrée d'acétate d'urane; et la fin de la réaction était indiquée par la touche au ferrocyanure de potassium.

Enfin, dans l'urine l'alcalinité du liquide a été calculée d'après une solution titrée d'acide oxalique avec la phénolphtaléine comme réactif coloré.

Pour les matières fécales, le dosage des chlorures et des phosphates a été pratiqué comme pour l'urine après calcination préalable.

Ces différents procédés sont du reste plus complètement exposés dans les travaux de HENRIJEAN et CORIN(1).

Nous avons commencé par administrer à deux chiens des doses de bicarbonate de soude faibles (dix centigrammes par kilogramme d'animal).

(1) HENRIJEAN et CORIN : a) *Recherches sur l'act. physiol. et thérap. des iodures*. Arch. de Pharmacodynamie, 1896, vol. II et b) *Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs*. Arch. de Pharmacodynamie, 1899, vol. VI.

La dose totale était incorporée à la ration alimentaire des bêtes. Pendant les cinq premiers jours et pendant les six derniers, les animaux ont reçu exclusivement du pain, du lait et de l'eau sans bicarbonate sodique; de telle sorte que la période d'administration de la substance alcaline a été en réalité de 29 jours pour chacun des deux sujets en expérience. Les tableaux I et II ci-dessous contiennent les valeurs de l'élimination quotidienne des sels et de l'azote par l'urine et les matières fécales.

Dans une autre série de recherches, les deux sujets ont absorbé pendant une période de quinze jours, des doses très fortes (un gramme de $NaHCO_3$ par kilogramme d'animal).

Nous avons ensuite étudié l'action de doses faibles de carbonate neutre de sodium dix centigrammes par kilogramme d'animal) pendant une période de quinze jours. (Tableaux V et VI.)

Il eût été intéressant de rechercher l'influence de doses fortes de carbonate neutre de sodium et aussi l'action physiologique de la soude introduite à faibles doses par la voie gastrique. Malheureusement les animaux se refusent à absorber leur nourriture; de plus nous avons introduit de force des quantités fortes de Na_2CO_3 par la sonde œsophagienne; il se produisit chez les animaux une diarrhée intense et on les vit se refuser à prendre toute nourriture. Force nous fut par conséquent d'abandonner cette partie du travail.

Envisageons maintenant les résultats obtenus et cherchons à en tirer des conclusions; nous allons pour cela reprendre chacune de nos expériences en particulier.

Expérience I (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	360	1,494	1,264	0,213	1,664	0,252	Urines acides	0				1,494	1,664	0,253	Chien normal pesant 5680 gr.
2	360	1,526	1,278	0,216	2,12	0,311		0				1,526	2,12	0,311	
3	580	1,507	1,281	0,314	1,24	0,326		55	0,687	0,792	1 617	2,194	2,032	1,943	
4	500	1,612	1,382	0,208	1,028	0,314		12	0,149	0,171	0,31	1,761	1,199	0,624	
5	400	1,596	1,339	0,271	1,117	0,247		30	0,324	0,289	0,639	1,92	1,306	0,886	
Moyennes :		**1,547**	**1,308**	**0,244**	**1,495**	**0,290**			**0,232**	**0,250**	**0,512**	**1,779**	**1,66**	0,8	
6	390	1,591	1,302	0,287	1,849	0,319	Urines neutres ou très faiblement alcalines	0				1,591	1,849	0,319	Administration de 55 centigr. $NaHCO_3$ per os chaque jour.
7	410	1,634	1,311	0,341	1,923	0,356		0				1,634	1,923	0,356	
8	410	1,711	1,347	0,356	1,817	0,4		20	0,273	0,315	0,678	1,984	2,132	1,078	
9	450	1,788	1,336	0,394	2,156	0,607		0				1,788	2,156	0,607	
10	440	1,713	1,323	0,04	2,021	0,514		30	0,301	0,347	0,841	2,014	2,368	1,355	
11	410	1,811	1,496	0,309	2,34	0,509		0				1,811	2,34	0,509	
12	475	1,645	1,296	0,329	1,558	0,417		25	0,416	0,464	0,734	2,061	2,015	1,151	
13	334	1,732	1,355	0,361	1,986	0,518		48	0,614	0,693	1,312	2,346	2,679	1,83	
14	370	1,638	1,281	0,333	1,572	0,596		35	0,276	0,3	0,713	1,914	1,872	2,468	
15	360	1,646	1,293	0,356	1,724	0,604		0				1,646	1,724	0,614	
16	415	1,629	1,263	0,317	1,657	0,488		50	0,592	0,484	1,007	2,221	2,141	1,495	
17	390	1,672	1,303	0,347	1,934	0,439		0				1,672	1,934	0,439	
18	440	1,59	1,229	0,364	1,843	0,513		0				1,59	1,843	0,513	
19	310	1,624	1,254	0,328	1,499	0,6		12	0,185	0,213	0,395	1,809	1,712	0,995	
20	380	1,63	1,437	0,214	1,503	0,425		40	0,570	0,462	0,967	2,2	1,965	1,392	
Moyennes :		**1,69**	**1,308**	**0,333**	**1,825**	**0,487**			**0,215**	**0,218**	**0,443**	**1,905**	**2,043**	**0,930**	
21	360	1,878	1,303	0,525	0,782	0,152	Urines très faiblement alcalines	0				1,878	0,782	0,152	
22	420	1 664	1,310	0,307	1,511	0,323		0				1,664	1,511	0,323	
23	385	1,592	1,261	0,296	1,483	0,266		0				1,592	1,483	0,266	
24	310	1,478	1,156	0,3	1,227	0,259		95	1,261	1,315	2,139	2,739	2,542	2,398	
25	350	1,691	1,299	0,334	1,723	0,415		0				1,691	1,723	0,415	
26	430	1,903	1,428	0,434	2,035	0,428		30	0,436	0,412	0,652	2,339	2,447	1,080	
27	380	1,724	1,306	0,378	1,876	0,341		20	0,263	0,243	0,419	1,987	2,119	0,760	
28	400	1,517	1,279	0,217	1,494	0,604		0				1,517	1,494	0,604	
29	295	1,636	1,314	0,284	1,749	0,319		40	0,496	0,503	0,873	2,132	2,252	1,292	
30	415	1,497	1,217	0,216	1,628	0,506		0				1,497	1,628	0,506	
31	400	1,668	1,242	0,405	1,63	0,232		0				1,668	1,63	0,332	
32	400	1,529	1,207	0,286	1,314	0,212		27	0,524	0,388	0,436	2,053	1,702	0,648	
33	386	1,471	1,164	0,288	1,942	0,438		0				1,471	1,942	0,438	
34	375	1,452	1,193	0,239	1,638	0,517		15	0,116	0,231	0,214	1,568	1,869	0,731	
Moyennes :		**1,621**	**1,263**	**0,323**	**1,673**	**0,354**			**0,211**	**0,211**	**0,338**	**1,832**	**0,702**	**0,702**	
35	375	1,584	1,322	0,236	1,678	0,446	Urines acides	0				1,584	1,678	0,446	Suppression du bicarbonate sodique
36	400	1,362	1,134	0,205	1,036	0,384		0				2,362	1,036	0,384	
37	390	1,363	1,123	0,198	2,007	0,259		40	0,470	0,616	0,537	1,896	2,623	0,796	
38	345	1,334	1,078	0,217	1,221	0,176		0				1,334	1,221	0,176	
39	360	1,411	1,205	0,178	1,248	0,332		10	0,155	0,168	0,265	1,566	1,416	0,587	
40	380	1,307	1,101	0,164	1,574	0,264		14	0,192	0,235	0,312	1,499	1,809	0,576	
Moyennes :		1,397	1,16	0,194	1,461	0,310			0,137	0,169	0,186	1,534	1,631	0,496	

Le poids de l'animal est descendu à 5070 gr. le 40e jour de l'expérience.

Expérience II (Chien en équilibre).

DATE	URINES							SELLES				ELIM. TOTALE			
	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	335	1,718	1,439	0,267	1,683	0,234	Urines acides	0				1,718	1,683	0,234	Chien normal pesant 6000 gr.
2	440	1,904	1,964	0,224	1,656	0,270		0				1,904	1,656	0,270	
3	490	1,675	1,434	0,189	1,536	0,219		28	0,314	0,415	0,79	1 987	1,951	1,009	
4	400	1,8	1 564	0,241	1,764	0,325		20	0,217	0,83	0,931	1,781	2,594	1,256	
5	447	1,717	1,458	0,237	1,360	0,273		40	0,413	0,624	0,856	2,130	1,984	1,129	
Moyennes :		**1,762**	**1,512**	**0,231**	**1,599**	**0,264**			**0,189**	**0,374**	**0,515**	**1,941**	**1,973**	**0,779**	
6	410	1,753	1,497	0,239	1,906	0,913	Urines très faiblement alcalines ou neutres	0				1,753	1,906	0,913	Administration de 60 centigr. NaHCO3 per os chaque jour.
7	325	1,801	1,607	0,185	1,894	0,947		36	0,261	0,79	0,58	2,062	2,684	1,527	
8	412	1,723	1,494	0,206	1,923	1,123		28	0,348	0,814	0,615	2,071	2,737	1,738	
9	340	1,746	1,529	0,207	2,014	1,016		40	0,519	0,57	1,009	2,265	2,584	2,025	
10	370	1,816	1,587	0,173	1,825	1,074		40	0 536	0,575	1,212	2,352	2,361	2,296	
11	425	1,764	1,516	0,233	1,741	0,968		15	0,164	0,45	0,411	1,928	2,191	1,379	
12	400	1,734	1,397	0,314	2,007	1,034		42	0,322	0.873	0,916	2,056	2,880	1,950	
13	370	1,826	1,613	0,187	1,965	1,121		28	0,295	0,628	0,419	2,121	2,593	1,540	
14	310	1,766	1,605	0,159	1,864	1,056		0				1,766	1,864	1,056	
15	315	1,858	1.494	0,246	2,123	0.904		32	0,281	0,623	0,434	2,139	2,746	1,338	
16	325	1,789	1,591	0,178	1,972	0,824		16	0,203	0.217	0,54	1,992	2,189	1,364	
17	370	1,778	1,576	0,189	2,240	1,127		30	0,431	0,542	0,865	2,209	2,782	1,992	
18	400	2,046	1,641	0,317	1,745	1,314		0				2,046	1,745	1,314	
19	390	1,813	1,396	0,346	1,306	0,986		0				1,813	1,306	0,986	
20	420	1,972	1,577	0,371	1,363	0,713		46	0,406	0,871	0,642	2,378	2,234	1,355	
Moyennes :		**1,812**	**1,548**	**0,250**	**1,859**	**1,01**			**0,251**	**0,495**	**0,51**	**2,063**	**2,354**	**1,52**	
21	425	1.916	1,449	0,396	1,952	0,249	Urines alcalines	0				1,916	1,952	0,249	
22	483	1,748	1,395	0,279	1,726	0,306		16	0,214	0,29	0,386	1.962	1,816	0,692	
23	375	2,121	1,707	0,385	1,784	0,417		0				2,121	1,784	0.417	
24	355	1,836	1,580	0,216	1.428	0,265		0				1,836	1,428	0,265	
25	410	1,761	1,357	0,347	1,807	0,388		35	0,494	0,503	0,718	2,255	2,308	1,106	
26	360	2,042	1,648	0,381	1,666	0,426		75	1,103	0,942	0,984	3,145	2,608	1,410	
27	305	1,566	1,255	0,284	1,310	0,315		0				1,566	1,310	0,315	
28	430	1,809	1.546	0,223	1,873	0,265		0				1,809	1,873	0 265	
29	610	1,626	1,331	0,256	1,533	0,269		0				1,626	1.533	0,269	
30	540	2,314	1,730	0,536	1,745	0,596		80	1,050	1,557	2,131	2,364	3,302	2,727	
31	320	1,345	1,111	0,198	1,614	0,214		25	0,371	0,316	0,334	1,716	1,730	0,548	
32	345	1,747	1,414	0,303	1,824	0,307		0				1,747	1,824	3,307	
33	450	1,779	1,382	0,362	1,851	0,481		44	0.735	0,688	0,804	2,514	2,539	1,285	
24	165	1,221	0,937	0,247	1,193	0,283		58	0.518	1,294	1,326	1,739	2,487	0,609	
Moyennes :		**1,772**	**1,437**	**0,244**	**1,665**	**0,377**			**0,463**	**0,4**	**0,464**	**2,235**	**2,065**	**0,841**	
35	380	1,815	1,465	0,312	1,624	0,217		0				1,815	1,624	0,217	Suppression du bicarbonate sodique.
36	335	1,673	1,366	0,273	1,433	0,191		37	0,254	0,712	0,923	1,927	2,145	1,114	
37	360	1,569	1,365	0,162	1,196	0,159	Urines acides	40	0,168	0,437	0,643	1,727	1,633	0,802	
38	410	1.723	1,424	0,265	1,522	0,204		0				1,723	1,522	0,204	
39	400	1,815	1,499	0,292	1,671	0,263		32	0,211	0,531	0,753	2,026	2,202	1,016	
40	400	1,427	1,302	0,098	1.444	0,187		50	0,487	0,919	1.127	1,914	2,363	1,314	
Moyennes :		**1,641**	**1,4**	**0,231**	**1,466**	**0,203**			**0,183**	**0,43**	**0,566**	**1,824**	**1,896**	**0,869**	

Le poids de l'animal est descendu à 5850 gr. le 40e jour de l'expérience.

Expérience III (Chien en équilibre).

DATE	URINES							SELLES				ELIM. TOTALE			
	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr. (NaOH)	Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	440	2,494	1,304	0,187	2,992	0,352	Urines acides	0				1,494	2,992	0,352	Chien normal pesant 5740 gr.
2	385	1,852	1,619	0,201	2,508	0,411		30	0,379	0,613	0,377	2,231	3,121	0,788	
3	407	1,406	1,256	0,127	1,722	0,309		30	0 416	0,776	0,394	1,822	2,448	0,703	
4	420	1,256	1,140	0,112	1,596	0,283		0				1,256	1,596	0,283	
5	475	1,351	1,172	0,176	2,849	0,261		0				1 351	2,849	0,261	
Moyennes :		**1,372**	**0,29**	**0,161**	**2,32**	**0,322**	—		**0,16**	**0,268**	**0,154**	**1,62**	**2,588**	**0,476**	
6	410	1,216	1,014	0,197	2,378	0,310	0	50	0,518	1,414	1,047	1,734	2,792	1,357	Administration de 6 gr. de bicarbonate sodique per os chaque jour
7	450	1,741	1,518	0,203	1,933	0,337	1,24	38	0,286	0,769	0,543	2,027	2,702	0,880	
8	413	1,604	1,436	0,172	1,647	0,428	1,35	0				1,604	1,647	0,428	
9	600	1,722	1,506	0,194	2,2	0,84	1,73	16	0,168	0,341	0,212	1,890	2.541	1,052	
10	500	1,625	1,347	0,271	1,75	0,687	1,09	0				1,665	2,75	0,687	
11	480	1,654	1,393	0,223	1,947	0,634	2,17	28	0,262	0,712	0,429	1,916	2,659	1,063	
12	435	1,599	1,307	0,264	1,817	0,728	1,31	0				1,599	1,817	0,728	
13	400	1,672	1,5	0,139	2,685	0,816	1,64	55	0,432	0,91	0,689	2,104	3,585	1,505	
14	370	1,684	1,435	0,179	1,981	0.874	1,14	0				1,684	1,981	0,874	
15	465	1,629	1,406	0,194	1,934	0,724	1,91	24	0,228	0,473	0,319	1,857	2,407	1,043	
16	490	1,824	1,587	0,212	2,010	0,924	1,43	36	0,286	0,624	0,507	2,110	2,624	1,431	
17	500	1,784	1,492	0,228	2,122	0,793	1,37	0				1,784	2,122	0,793	
18	530	1,93	1,684	0,174	2,133	0,863	0,948	15	0,2	0,234	0,336	2,13	2,367	1,199	
19	455	2,014	1,721	0,242	2,275	0,805	1,56	40	0,631	1,427	1,136	2,654	3,702	1,941	
20	425	1,722	1,375	0,335	1,881	1,071	1,59	10	0,147	0,196	0,231	1,859	2,077	1,302	
Moyennes :		**1,694**	**1,481**	**0,215**	**2,113**	**0,719**	**1,46**		**0,21**	**0,46**	**0,36**	**1,904**	**2,573**	**1,079**	

Le poids de l'animal est descendu à 5830 grammes le 20e jour.

Expérience IV (Chien en équilibre).

DATE	URINES							SELLES				ELIM. TOTALE			
	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr. (NaOH)	Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	410	1,546	1,318	0,206	1,827	0,817	Urines acides	0				1,546	1,827	0,817	Chien normal pesant 5200 gr.
2	520	1,784	1,492	0,228	2,122	0,793		0				1,784	2,122	0,793	
3	600	1,717	1,438	0,241	1,734	1,314		0				1,717	1,734	1,314	
4	490	1,389	1,217	0,144	3,432	0,238		35	0,352	0,917	0,863	1,741	4,349	1,101	
5	370	1,604	1,359	0,213	1,824	0,319		0				1,604	1,824	0,319	
Moyennes :		**1,6**	**1,36**	**0,206**	**2,16**	**0,69**	—		**0,07**	**0,183**	**0,172**	**1,67**	**2,34**	**0,862**	
6	406	2,217	1,848	0,317	2,461	0,210	0	30	0,234	0,633	0,817	2,451	3,094	1,027	Administration de 5 gr. de bicarbonate sodique per os chaque jour.
7	410	2,171	1,853	0,306	2,788	0,256	0	0				2,171	2,788	0,256	
8	405	1,852	1,619	0,201	3,206	0,544	0,914	0				1,852	3,206	0,544	
9	410	1,615	1,416	0,158	2,542	0,42	0,652	55	0,361	1,946	1,131	1,976	4,488	1,551	
10	410	1,776	1,392	0,156	2,094	0,338	1,735	35	0,259	0,683	0,864	2,035	2,777	1,202	
11	450	2,006	1,687	0,243	2,35	0,9	1,212	0				2,006	2,35	0,9	
12	450	1,917	1,628	0,256	2,07	1,125	1,345	42	0,378	0,932	0,736	2,295	3,102	1,125	
13	510	1,884	1,588	0,260	2,314	0,946	1,343	30	0,173	1,27	0,815	2,057	3,129	1,761	
14	470	1,935	1,666	0,198	1,994	0,966	1,065	40	0,353	0,887	0,668	2,288	2,881	1,634	
15	450	2,112	1,796	0,268	1,859	0,984	1,110	15	0,113	0,548	0,349	2,225	2,407	1,333	
16	460	1,116	1,808	0,171	2,436	1,306	0,526	0				2,116	2,436	1,306	
17	490	1,813	1,546	0,212	2,241	1,048	1,851	0				1,813	2,241	1,048	
18	370	1,832	1,523	0,217	1,996	0,842	1,363	30	0,418	0,711	0,526	2,250	2,707	1,368	
19	425	1,725	1,384	0,328	2,21	1,109	1,108	95	1,018	1,914	0,597	2,743	4,124	1,706	
20	460	1,802	1,533	0,238	2,522	1,150	0,652	0							
Moyennes :		**1,918**	**1,619**	**0,242**	**2,38**	**0,8**	**0,952**		**0,207**	**0,635**	**0,433**	**2,125**	**3,015**	**1,385**	

Le poids de l'animal est tombé à 5010 grammes le 20e jour.

Expérience V (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	360	1,264	1,029	0,213	1,66	0,25	Urines acides	0				1,264	1,66	0,25	Chien normal pesant 3520 gr.
2	360	1,278	1,056	0,216	2,12	0,31		0				1,278	2,12	0,31	
3	580	1,231	1,017	0,194	1,24	0,326		55	0,528	1,43	1,617	1,759	2,57	1,943	
4	500	1,382	1,091	0,268	1,02	0,364		12	0,103	0,29	0,27	1,485	1,31	0,634	
5	400	1,339	1,103	0,271	1,11	0,25		30	0,322	0 831	0,766	1,661	1,941	1,016	
Moyennes :		**1,303**	**1,042**	**0,23**	**1,45**	**0,3**			**0,19**	**0,51**	**0,53**	**1,493**	**1,96**	**0,83**	
6	410	1,347	1,14	0,189	2,53	0,35	Urines acides ou légérem. alcalines	0				1,347	2,53	0,35	Administration de 55 centigr. Na_2CO_3 per os chaque jour.
7	480	1,476	1,224	0,213	2,02	0,37		38	0,413	0,49	0,68	1,889	2,51	1,05	
8	430	1,615	1,326	0,267	1,76	0,41		34	0,374	0,54	0,81	1.989	2,30	1,22	
9	450	1,786	1,508	0,271	2,34	0,46		33	0,391	0,38	0,52	2,177	2,72	0,98	
10	445	1,736	1,551	0,237	2,36	0,73		0				1,736	2,36	0,73	
11	355	1,564	1,343	0,194	1,607	0,621		28	0,275	0,51	0,43	1,839	2,11	1,05	
12	390	1,628	1,365	0,274	1,954	0,59		0				1.628	1,954	0,59	
13	375	1,904	1,66	0,283	1,596	0,35		70	0,727	1,63	1,32	2,631	2,653	1,67	
14	410	1,718	1,439	0,226	1,564	0,461		0				1,718	1,564	0,46	
15	425	1,612	1,309	0,287	1,349	0,734		0				1,612	1,35	0,73	
16	380	1,596	1,284	0,261	1,178	0,59		0				1,596	1,17	0,59	
17	360	1,817	1.409	0,332	1,421	0,43		105	1,078	1,96	1,89	2,895	1.42	0,43	
18	430	1,669	1,376	0,269	1,342	0,88		0				1,669	1,342	0,88	
19	560	1,807	1,358	0,407	1,317	0,42		46	0,399	0,61	0,74	2 206	1,92	1,16	
20	415	1,784	1,334	0,398	1,404	0,51		20	0,218	0,47	0,38	2,002	1,80	0,89	
Moyennes :		**1,76**	**1,374**	**0,27**	**1,67**	**0,51**			**0,277**	**0,477**	**0,49**	**1,947**	**2.14**	**1,00**	

Le poids de l'animal est descendu à 5190 grammes le 20e jour.

Expérience VI (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	490	1,836	1,579	0,247	1,713	0,41	Urines acides	55	0,497	1,63	1,28	2,333	3,34	1,69	Chien normal pesant 7530 gr.
2	510	1,864	1,580	0,254	2,152	0,37		0				1,864	2,15	0,37	
3	530	1,583	1,284	0,238	1,914	0,56		0				1,583	1,91	0,56	
4	470	1,646	1,348	0,267	1,635	0,25		113	1,063	3,14	2,87	2,709	4,77	3,12	
5	500	1,832	1,517	0,279	2,021	0,33		0				1,832	2,02	0,33	
6	500	2,317	1,854	0,412	2,536	0,61		27	0,283	0,736	0,57	2,6	3,26	1,18	
Moyennes :		**1,862**	**1,528**	**0,28**	**1,866**	**0,42**			**0,307**	**0,91**	**0,768**	**2,169**	**2,77**	**1,2**	
7	560	1,711	1,460	0,231	2,99	0,42	Urines légèrement alcalines ou faiblement acides								Administration de 75 centigr. de Na_2CO_3 per os chaque jonr.
8	550	2,768	2,151	0,496	3,21	0,61		Toutes les selles réunies ont été desséchées ensemble. Leur analyse donne les chiffres suivants :							
9	570	2,048	1,714	0,217	2,50	0,84									
10	490	2,256	1,818	0,349	3,43	0,90									
11	405	2,905	2,433	0,482	1,72	0,68									
12	480	2,377	2,024	0,315	2,46	1,12									
13	520	2,029	1,813	0,183	1,659	0,63									
14	610	1,996	1,604	0,364	1,82	0,94		347	4,481	1,727	1,362				
15	530	2,734	2,356	0,319	2,84	0,36									
16	475	2,177	1,864	3,270	2,78	0,23									
17	480	2,283	2,005	0,241	1,93	0,98									
18	500	2,871	2,326	0,466	2,37	0,54									
19	460	2,432	2,058	0,327	2,09	0,41									
20	510	2,17	1,867	0,113	2,54	0,87									
Moyennes :		**2,348**	**1,964**	**0,306**	**2,38**	**0,68**			**0,32**	**1,23**	**0,97**	**2,768**	**3,61**	**1,65**	

Le poids de l'animal est descendu à 7265 grammes le 20e jour.

Conclusions.

1° *Doses faibles de* $NaHCO_3$.

Si l'on examine attentivement les tableaux qui précèdent, on peut constater sous l'influence de doses faibles de bicarbonate sodique, une augmentation de l'azote total éliminé par les urines et les excréments solides. Mais on remarquera que c'est exclusivement l'azote urinaire qui est influencé, l'azote fécal n'étant pas modifié. Un fait important à relever c'est que la diurèse n'est nullement modifiée par l'absorption de la substance alcaline. On doit donc considérer cette augmentation de la quantité d'azote éliminé comme étant due à une désassimilation plus active et non pas à une sorte de lavage de l'organisme résultant d'un relèvement de la diurèse.

L'azote uréique se maintient au même taux qu'avant l'administration du bicarbonate. Il faut donc admettre que le bicarbonate sodique, tout en augmentant les oxydations, ne favorise que les oxydations incomplètes.

Pendant les six derniers jours de l'expérience, période pendant laquelle le bicarbonate sodique a été supprimé, on voit l'élimination totale de l'azote descendre rapidement pour atteindre un taux inférieur à celui qu'elle avait avant l'absorption de $NaHCO_3$. Cette diminution porte aussi bien sur l'azote uréique que sur l'azote total; les sels sont également éliminés en moins grande quantité. Il se produit donc un retard des fonctions d'assimilation et de désassimilation exagérées précédemment par l'absorption du bicarbonate sodique.

Les urines deviennent alcalines, mais à un degré si faible que le dosage de leur alcalinité ne présente aucun intérêt; la réaction alcaline peut disparaître pour redevenir faiblement acide ou même neutre.

2° *Doses fortes de* $NaHCO_3$.

Ici les résultats deviennent beaucoup plus appréciables : En ce qui concerne l'urine, la diurèse restant normale, il se produit un relèvement de l'élimination de l'azote total atteignant respectivement pour les deux animaux 23 °/o et 19 °/o; l'azote uréique augmente également dans des proportions notables 14 °/o et 18 °/o.

L'azote total des urines et des matières fécales subit également une augmentation de 17 et 27 °/o.

Les doses fortes de $NaHCO_3$ sont donc incontestablement favorables aux oxydations complètes.

La teneur des excreta en sels a subi une oscillation ascendante considérable 18 et 37 °/o. Les urines sont devenues fortement alcalines et

cela, d'une manière permanente; le quart environ du carbonate introduit se retrouve dans l'urine sous forme alcaline.

Pendant la période de repos pendant laquelle nous laissions les animaux après chaque expérience, le second animal (expérience IV) est mort après un amaigrissement extrême survenu en six jours. L'autopsie pratiquée dix heures après la mort, n'a montré aucune altération macroscopique bien nette des viscères thoraciques. Quant à ceux de l'abdomen, le foie, la rate et l'estomac étaient indemnes de lésions pathologiques. Il n'en était pas de même de l'intestin qui était le siège de foyers hémorragiques sous-muqueux assez étendus et disséminés sans localisations spéciales dans toute l'étendue de l'intestin grêle. Le gros intestin était libre de toute altération. On ne peut attribuer à ces hémorragies intestinales chez le chien de valeur bien grande; on les trouve très fréquemment à l'autopsie d'animaux morts brusquement à la suite d'un traumatisme opératoire, à la suite d'une saignée, etc. Il en résulte que la cause de la mort de notre sujet n'a pas pu être élucidée.

3° *Doses faibles de* Na_2CO_3.

Les doses faibles (10 centigr. par kilogramme d'animal) administrées par la bouche avec la nourriture produisent une augmentation considérable de l'élimination azotée par l'urine : 24 et 27 % pour chacun de nos deux animaux.

L'azote uréique de l'urine s'est accru également dans des proportions fort nettes : 30 et 26 %.

L'azote total des urines et des fèces réunies, fournit une augmentation de 30 et 29 %.

Les urines sont devenues faiblement alcalines avec retour parfois vers une réaction légèrement acide; la teneur en sels des urines et des matières fécales s'est accrue de façon très variable chez les deux chiens; tandis que l'augmentation atteignait seulement 13 % pour le premier (expérience V), l'autre donnait une majoration de 34 %.

Les doses faibles de carbonate neutre de sodium augmentent donc les oxydations organiques et poussent celles-ci jusqu'à leurs limites ultimes. Le carbonate neutre de sodium possède sur la nutrition des effets analogues à ceux du bicarbonate sodique; mais il permet à l'organisme de brûler plus complètement les matières azotées que ne le fait le bicarbonate. Pour obtenir avec ce dernier des résultats analogues, il faut administrer des doses considérables du produit.

Il eût été intéressant de rechercher l'action physiologique de la soude

caustique administrée à faibles doses par la même voie gastrique; mais, nous l'avons signalé plus haut déjà, les animaux refusent d'absorber l'alcali. Un point qui ne pouvait être négligé dans l'étude que nous avons entreprise, est le suivant : sous quelle forme s'élimine la soude introduite dans l'organisme par la voie sanguine?

Nous avons vu dans l'introduction, que FODERA et RAGONA utilisant l'introduction intraveineuse de soude, n'étaient pas parvenus à augmenter durablement l'hémoalcalinité; et que d'autre part, voulant produire l'apnée par diminution de la tension de CO_2 dans le sang, L. FREDERICQ pratiqua sans résultat des injections intravasculaires de soude; ce dernier, auteur se basant sur les données fournies par FODERA et RAGONA et ses expériences personnelles (mesure de la capacité de dissolution du sang vis-à-vis de CO_2 avant et après une injection de soude), conclut que la soude ne peut diminuer la tension de CO_2 dans le sang et partant qu'elle est impuissante à produire l'apnée.

En présence de ces conclusions, on était fondé à admettre que la soude trouve dans le sang un acide libre auquel elle se combinait de préférence à CO_2. Si l'on démontrait la saturation de NaOH par un corps autre que CO_2, on donnait immédiatement une excellente explication des données fournies par L. FREDERICQ et par FODERA et RAGONA. Tel est le but que nous avons poursuivi dans un chapitre suivant.

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de médecine
de Montpellier.

Chloralose et inhibition,

PAR

E. HÉDON et C. FLEIG.

Dans un précédent mémoire(1) nous avons montré le parti qu'on peut tirer du chloralose pour l'étude des réflexes respiratoires; dans le cours de nos expériences nous avons été frappés par la facilité, avec laquelle on pouvait provoquer chez les animaux l'apparition de certains phénomènes inhibitoires, et le but du mémoire actuel est de mettre en relief l'influence du chloralose sur la production de ces derniers phénomènes.

Parmi les animaux chloralosés, la plupart présentent une anesthésie calme; d'autres au contraire offrent une période d'excitation d'intensité et de durée variables, soit immédiatement après l'injection, soit à une phase plus ou moins avancée de la narcose. Ces phénomènes d'excitation peuvent être de nature très diverse; ils varient depuis le simple frisson jusqu'aux convulsions les plus nettes; le plus souvent ils sont représentés par un tremblement général d'amplitude plus ou moins grande. Bien que ces divers mouvements présentent de grandes différences dans leurs caractères et qu'ils ne semblent point relever tous d'une même cause, il est cependant possible de les inhiber en soumettant l'animal à certaines excitations sensitives, en général violentes. Les excitations capables de produire ce résultat sont assez nombreuses et varient suivant l'animal, mais il en est certaines qui paraissent avoir chez les animaux chloralosés un caractère inhibitoire général assez net. Ce n'est pas seulement les

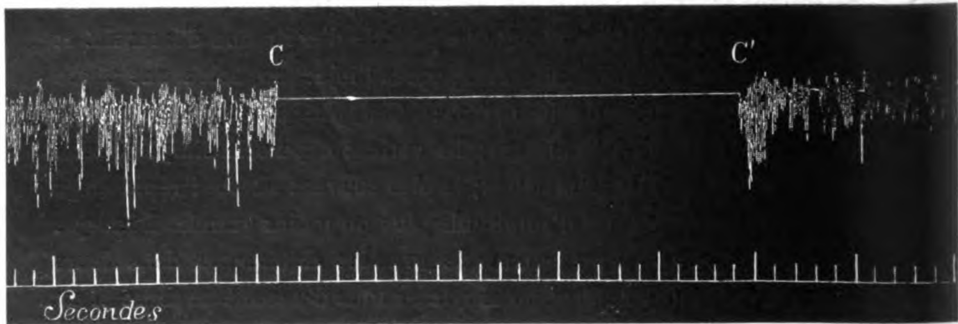
(1) *Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires.* Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1903, XI, p. 361—380.

mouvements spontanés survenus par le fait de l'anesthésie que l'on peut ainsi inhiber, mais encore certains mouvements provoqués par diverses excitations. Il convient donc de séparer pour la description, les phénomènes d'inhibition de mouvements spontanés, de ceux qui peuvent prendre naissance à la suite de mouvements produits par certaines excitations déterminées.

Inhibition de mouvements spontanés.

Les mouvements spontanés que nous avons observés chez certains animaux chloralosés ont été des convulsions, des secousses, des tremblements ou des mouvements respiratoires modifiés, tous ces mouvements survenant soit immédiatement après l'injection, soit au cours ou à la fin de l'anesthésie.

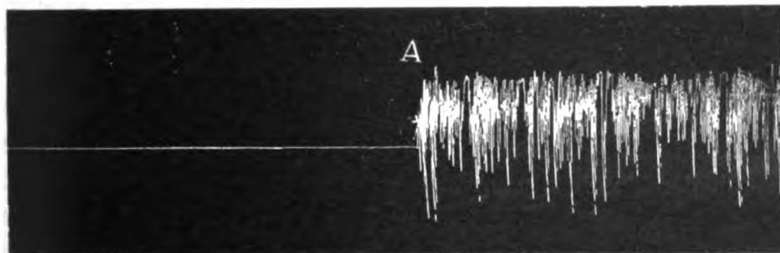
Le cas suivant est un des plus typiques que nous ayons observés. Un chien bouledogue, de 8,650 kilogr., ayant reçu par une veine 70 c.c. de chloralose à 1 °/₀ (soit 0,08 gr. par kilogr.) fut pris, *tout de suite après l'injection*, de convulsions cloniques, généralisées et persistantes, affectant la forme d'un violent tremblement, secouant l'animal tout entier dans ses liens, et par moment ébranlant la table de vivisection. Il ne s'agissait évidemment point là d'un frisson thermique; la température de l'animal demeura d'ailleurs pendant toute la durée de l'expérience aux environs de 39°C. Or, si l'on venait à exercer une compression continue sur le thorax,



Tracé 1. — Chien 8,650 kilogr., chloralosé à 0,08 gr. par kilogramme.
Convulsions enregistrées au moyen d'un myographe constitué par deux tambours conjugués, l'un des deux styles étant relié à une patte postérieure.
Inhibition des convulsions par la compression du thorax de C en C'.

les convulsions cessaient *immédiatement et totalement*, pour reprendre aussitôt après la compression (tracé 1); cependant une compression un peu prolongée, de 3 minutes par exemple, amenait l'arrêt du tremblement

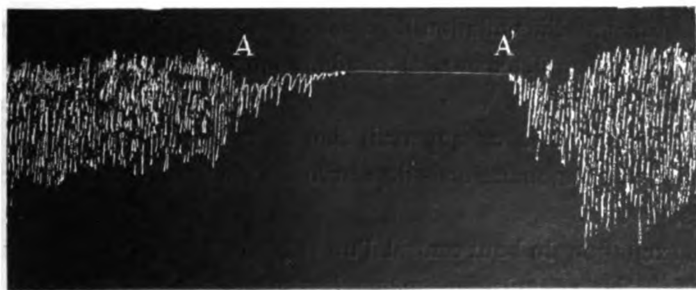
pendant un quart d'heure; puis les convulsions reprenaient spontanément avec leur intensité première. Lorsque, à la suite de l'inhibition, les convulsions étaient arrêtées et l'animal parfaitement immobile, on pouvait d'ailleurs provoquer à volonté l'agitation en chatouillant légèrement



Tracé 2. — Même chien que pour le tracé 1.
Réapparition des convulsions par frôlement de la peau du thorax en A.

la peau (tracé 2) ou en produisant un choc sur la table, et l'inhiber de nouveau par la compression du thorax. L'action inhibitoire de la compression sur les convulsions a déjà été indiquée accidentellement dans notre précédent mémoire où l'on peut voir sur le tracé pneumographique inscrites très nettement les secousses convulsives du thorax et leur disparition pendant le temps de la compression (1).

Dans le mécanisme de l'action inhibitrice de la compression du thorax les pneumogastriques ne paraissent point intervenir, car le phénomène persiste encore après leur section.



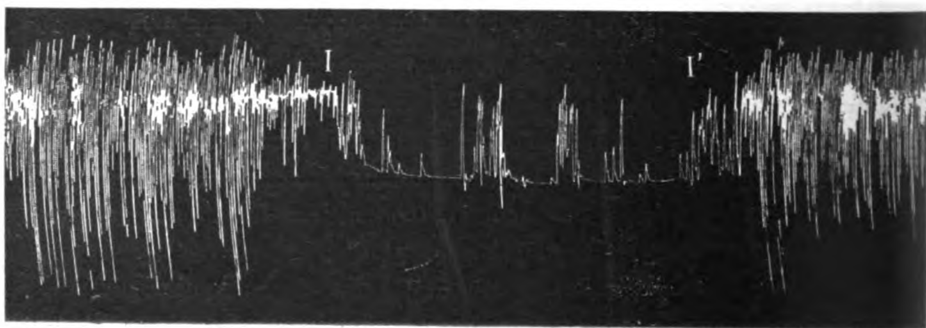
Tracé 3. — Même chien que pour le tracé 1.
Inhibition des convulsions par le pincement du pli cutané abdomino-crural de A en A' avec une pince à forcipressure.

La compression du thorax n'était d'ailleurs pas le seul moyen capable d'arrêter les convulsions. De nombreuses excitations sensitives fortes qui

(1) Loc. cit., p. 364 et fig. 3.

sur l'animal eussent produit de la douleur, comme un fort pincement de la peau avec une pince à forcipressure, ou l'excitation faradique de certains nerfs sensitifs, tels que le crural, modéraient ou arrêtaient même tout à fait le tremblement. Certaines régions cutanées étaient plus favorables à la production du phénomène d'inhibition : ainsi le pli cutané abdomino-crural était certainement un lieu d'élection; son pincement arrêtait les convulsions (tracé 3); toutefois l'inhibition ne persistait pas plus longtemps que l'excitation. Au contraire, on n'obtenait aucun résultat par le pincement de la peau d'autres régions, telles que la peau d'un membre, du cou, de la lèvre, de l'oreille, de la paupière.

On supprimait encore les convulsions par l'insufflation pulmonaire (tracé 4), mais avec moins de facilité que pour les autres excitations



Tracé 4. — Même chien que pour le tracé 1.
Inhibition des convulsions par l'insufflation pulmonaire de I en I'.

efficaces; malgré l'insufflation il restait encore un certain tremblement qui disparaissait complètement, si pendant l'insufflation on faisait la compression du thorax.

Contrairement à ce qui avait lieu pour la compression du thorax, l'insufflation pulmonaire était dépourvue de tout effet après la section des vagues.

L'excitation du bout central d'un vague produisait encore une certaine inhibition des convulsions, même lorsqu'elle était assez faible pour ne point arrêter la respiration; mais l'effet inhibitoire ne persistait pas après la cessation de l'excitation.

Chez ce chien la production de phénomènes d'inhibition avait lieu, comme on le voit, avec la plus grande facilité.

D'autres animaux ont présenté des phénomènes semblables, quoiqu'à un degré moins marqué. Chez un lapin ayant reçu 0,10 gr. de chloralose par kilogr. en injection intraveineuse, de violentes secousses convulsives

de tout le corps persistantes étaient totalement inhibées par des excitations semblables aux précédentes. Ces convulsions survenues de suite après l'injection étaient arrêtées pendant 10 minutes, après une compression du thorax d'une durée de 2 minutes; un peu plus tard il suffisait d'une compression du thorax de 30 secondes pour les enrayer pendant une demi-heure; elles reprenaient alors à la suite d'un choc donné sur la table ou d'un frôlement de la peau; de même le pincement du pli abdomino-crural le faisait cesser et son effet pouvait encore se manifester consécutivement à l'excitation pendant 5 à 10 minutes. D'autres excitations comme le pincement de l'oreille restaient inefficaces et d'autres au contraire augmentaient les convulsions, telles que le pincement d'une narine.

Dans les cas précédents les secousses observées étaient produites aussitôt après l'injection de chloralose. Dans d'autres cas les phénomènes convulsifs apparaissent plus tardivement dans le cours de l'anesthésie, plusieurs heures après l'injection; ces convulsions qui peuvent avoir une très grande amplitude ne paraissent pas dues d'ailleurs au refroidissement de l'animal, et diffèrent du frisson thermique dont il sera question plus loin. Par exemple, chez un lapin ayant reçu 0,10 gr. de chloralose par kilogramme, on vit apparaître 2 heures après l'injection des secousses très violentes, généralisées à tout le corps, consistant en un mouvement d'extension générale (tête, membre, colonne vertébrale, queue) et se reproduisant à peu près rythmiquement une fois toutes les six secondes environ; la température de l'animal était d'ailleurs normale. Ces convulsions cessaient totalement par la compression du thorax, la compression un peu forte d'un membre, surtout du membre antérieur, saisi à pleine main au niveau de sa racine. Elles étaient très notablement diminuées par une excitation un peu violente de la peau.

Chez beaucoup d'animaux les mouvements convulsifs sont beaucoup moins intenses et consistent simplement en un tremblement plus ou moins généralisé. De même que les mouvements que nous venons d'étudier, ces tremblements peuvent se produire à divers moments de l'anesthésie. Comme exemple de tremblement survenu dès le début de l'anesthésie et de son inhibition, le cas suivant a été particulièrement remarquable. Les tracés 5 et 6 en donneront une idée très nette : ils représentent les mouvements des ailes agitées de tremblement chez un canard qui avait reçu 0,05 gr. de chloralose; ce tremblement, survenu dès le début de l'anesthésie était d'une grande amplitude avec renforcements rythmiques assez réguliers. Il était arrêté instantanément et d'une façon complète par la compression du thorax (tracé 5) ou par le pincement de la peau du cou

(tracé 6); l'animal était d'une grande sensibilité à ces excitations, car il suffisait pour provoquer le phénomène du simple poids de la main appliquée sur le thorax ou de la plus légère compression de la peau entre les doigts. L'arrêt persistait aussi longtemps que durait l'excitation et cessait immédiatement avec celle-ci. Le tremblement a continué pendant toute la durée de l'anesthésie, et le phénomène inhibitoire a pu être reproduit à volonté un très grand nombre de fois.

Dans la plupart des cas chez les animaux chloralosés l'apparition d'un tremblement au cours de l'anesthésie est due au refroidissement de l'animal et a la signification d'un frisson thermique, ainsi que l'a fait remarquer Ch. Richet. Or, certaines de nos expériences semblent nous indiquer que ce frisson thermique est susceptible d'être influencé de la même manière que les mouvements convulsifs précédemment étudiés. En effet, dans deux expériences chez des chiens chloralosés où le tremblement paraissait bien être la conséquence de l'abaissement de température du corps, on le faisait disparaître par la compression du thorax, l'aspiration ou l'insufflation pulmonaires, ou la simple fermeture de la trachée en inspiration ou en expiration, ou l'ouverture brusque de la plèvre, ou enfin par une violente excitation cutanée.

Il faut encore remarquer que le tremblement peut apparaître encore dans d'autres conditions chez les animaux chloralosés, tout à fait à la fin de l'anesthésie, lorsque l'animal est sur le point de se réveiller, et que des animaux ayant présenté une anesthésie calme pendant une longue période peuvent être pris d'une agitation assez intense dans la phase qui précède le réveil. Là encore on observe des phénomènes inhibitoires analogues.

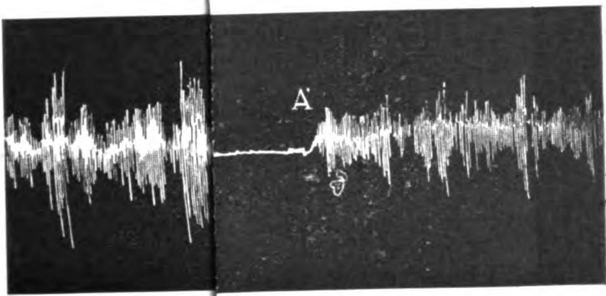
Une autre série d'actions inhibitoires aurait maintenant sa place ici : il s'agit de l'abolition réflexe de certains mouvements respiratoires modifiés tels que toux, éternuement, hoquet; mais comme nous en avons déjà fait l'étude dans notre précédent mémoire, nous nous bornerons à rappeler, que la toux, l'éternuement provoqués chez le lapin chloralosé par une inspiration de vapeurs de chloroforme, sont très atténués ou même supprimés par une excitation sensitive un peu forte ; que l'irrégularité des respirations et le hoquet chez le chien disparaissent par la compression du thorax, le pincement d'une narine ou de la pointe de la langue.

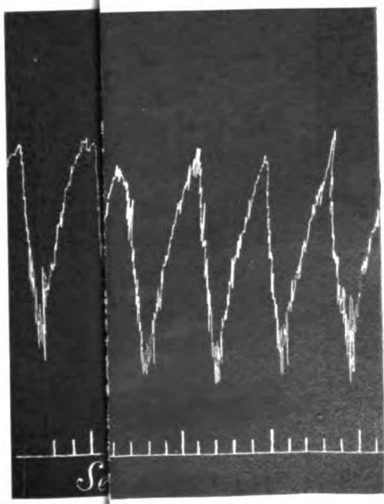
Inhibition de mouvements provoqués.

Pour savoir à quel point le chloralose renforce l'excitabilité des centres nerveux relativement à la production des phénomènes inhibitoires, il était tout indiqué de chercher à produire l'arrêt de certains réflexes



Tracé 5 [...]eux tambours conjugués.





[...]hique.

provoqués. Les réflexes qui, chez l'animal chloralosé, sont très exagérés, comme le réflexe patellaire, ne semblent pas pouvoir être inhibés par les excitations cutanées les plus fortes et même par l'excitation électrique du bout central d'un nerf sensible tel que le sciatique. Par contre, d'autres réflexes sont manifestement atténués ou même suivant les cas supprimés par des excitations sensitives appropriées. Ainsi, chez le lapin chloralosé, l'excitation des narines (pincement brusque, chiquenaude, chatouillement, choc d'induction) provoque un réflexe général consistant en une brusque extension de la tête accompagnée d'une flexion des membres antérieurs et postérieurs ; or, ce réflexe est fortement émoussé et, dans les cas favorables, absolument empêché par une compression un peu forte de la racine du membre antérieur, ou simplement par le pincement de la peau de l'épaule entre les mors d'une pince à forcipressure. Si la compression a été prolongée, l'état d'inhibition peut durer un certain temps après. Une forte compression de la racine de la cuisse inhibe le mouvement de l'autre patte postérieure, mais moins bien le mouvement des pattes antérieures, tandis que la compression du membre antérieur inhibe tout le corps et même l'extension de la tête. Le même réflexe se produit par l'excitation mécanique ou électrique du globe de l'œil et est inhibé de la même façon.

Un mouvement général de défense du corps, semblable au précédent, se montre également, à côté des mouvements respiratoires expulsifs (éternuement, toux), par l'excitation chimique de la muqueuse des fosses nasales (introduction de vapeurs irritantes ou simplement d'eau dans les fosses nasales); son inhibition se fait de la même façon et aussi facilement que pour les excitations mécaniques des narines.

Certains chiens chloralosés à la suite de l'excitation de l'écorce cérébrale dans la zone motrice présentèrent un tremblement persistant généralisé à tout le corps. Ce tremblement était inhibé par la compression du thorax ou de la racine du membre supérieur (tracé 7), le pincement du pli abdomino-crural, de la peau du thorax ou du bord de l'oreille. Dans un cas la compression du thorax fut même suffisante pour arrêter les attaques convulsives provoquées par l'excitation un peu forte du gyrus sigmoïde ou du centre ovale.

Chez les animaux chloralosés l'excitabilité médullaire est portée à un tel degré que l'irradiation d'une excitation localisée peut s'y faire facilement. Ainsi chez un lapin chloralosé on ne pouvait pas produire le réflexe rotulien, même avec une très faible excitation, sans qu'il s'y superposât des mouvements de défense convulsifs de tout le corps; or en comprimant

la racine du membre supérieur, la même excitation ne provoquait plus que le réflexe rotulien pur sans mouvements généralisés.

Dans notre premier mémoire nous avons parlé des inhibitions par superposition de réflexes, entre autres la cessation par compression du thorax de l'apnée expiratoire due à l'insufflation pulmonaire.

La sensibilité des centres nerveux aux excitations inhibitoires est poussée à un tel degré chez certains animaux chloralosés que l'on peut amener la mort chez eux pour des excitations qui paraissent tout à fait inoffensives chez des animaux normaux. C'est ainsi qu'il nous est arrivé chez le lapin d'amener la mort par insufflation pulmonaire. Pourtant la pression de l'air dans le poumon ne dépassait pas dans un cas 2 c.c. d'eau : la mort arriva sans aucun mouvement de défense, sans convulsions asphyxiques et sans la moindre ébauche de mouvement respiratoire; le cœur diminuant progressivement d'amplitude, cessa de battre 4 minutes seulement après le début de l'insufflation. La cause de la mort ne pouvait être due au passage de l'air dans la cavité pleurale, ni dans les vaisseaux pulmonaires et le cœur : il faudrait en effet, d'après EWALD et KOBERT, pour réaliser cette condition, une pression d'air intra-pulmonaire de 35 millim. Hg. Elle n'était pas due non plus à l'arrêt de la circulation pulmonaire par la compression de l'air du poumon, car GRÉHANT n'a pu interrompre cette circulation qu'avec une pression de 65 millim. Hg. Il ne pouvait donc s'agir que d'une mort causée par l'inhibition des centres respiratoires et même de tout le système nerveux central.

En résumé, le chloralose, à côté de sa propriété d'exagérer l'excitabilité réflexe des centres nerveux médullaires, paraît également posséder celle de faciliter la production de certains phénomènes d'inhibition et même d'en faire apparaître de nouveaux. Ces deux propriétés sont loin de s'opposer l'une à l'autre; elles doivent bien plutôt être considérées comme les deux aspects d'un même processus, l'exaltation de l'irritabilité des cellules nerveuses de la moelle. Sous l'action du chloralose en effet les neurones moteurs de la moelle ont une excitabilité exaltée, et il n'est pas étonnant qu'ils deviennent plus sensibles aux influences inhibitoires; de plus les neurones qui exercent sur ces neurones leur action d'arrêt peuvent avoir eux-mêmes une excitabilité accrue et être plus facilement mis en jeu.

Travail de l'Institut de Pathologie générale et expérimentale de M. le Prof. N. G. Ouchinsky a l'Université impériale de Varsovie

Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval

PAR

LE Dr MED. HENRI KUCHARZEWSKI,
Médecin de l'Hôpital évangélique à Varsovie.

I. Influence des sérums sur le sang.

Les recherches sur l'influence physiologique des sérums thérapeutiques sur l'organisme ne sont pas nombreuses. L'examen du sang, après l'injection des sérums a été fait par Kosorotoff (12), Vlajeff (17), Gabritschewsky (8), Zagari e Calabrese (18), Billings (2), Filé (7), Goundobin (10), Haze (9) et Boutiagin (4), mais ces recherches, comme nous le verrons plus loin, étaient soit incomplètes, soit basées sur un très petit nombre d'expériences ce qui fait que leurs résultats n'inspirent pas beaucoup de confiance.

Kosorotoff (12) a porté ses expériences sur trois lapins, auxquels il injecta le sérum antidiphtérique. Ce sérum contenait 1000 unités immunisantes dans 10—15 c.c. L'auteur injecta aux animaux toute cette quantité en deux portions, ensuite il examina les oscillations de la température, du nombre des érythrocytes et des leucocytes, ensuite il tua les animaux pour faire l'examen microscopique des organes parenchymateux. Les conclusions de Kosorotoff sont les suivantes : le sérum antidiphtérique n'est pas indifférent pour l'organisme animal. Le nombre des érythrocytes diminue, le nombre des leucocytes augmente. Les modifications trouvées dans les tissus à la suite des injections souscutanées ont beaucoup des traits caractéristiques communs avec ceux des maladies infectieuses. Les modifications

anatomo-pathologiques, décrites par KOSOROTOFF n'ont pas été rencontrées par d'autres expérimentateurs; c'est possible qu'elles dépendaient de la grande quantité de sérum, injecté aux animaux.

VLAJEFF (17) a fait une série d'expériences sur les cobayes, pigeons et petits chats avec le sérum antidiphtérique pur, ou bien additionné de phénol, de tricrésol ou de camphre et avec du sérum normal de cheval. Après l'injection, l'auteur examina le nombre des érythrocytes et des leucocytes du sang. Les conclusions sont les suivantes : le sérum normal de cheval abaisse le nombre des leucocytes, le sérum phéniqué provoque une légère diminution du nombre des leucocytes et à la suite d'une seconde injection, parfois une faible augmentation. Le sérum antidiphtérique non phéniqué donne toujours une augmentation des leucocytes, persévérant pendant un ou deux jours, parfois même le nombre des leucocytes est doublé. Le nombre des leucocytes mononucléaires diminue, celui des polynucléaires augmente. Ce qui s'agit d'hématies, les divers sérums administrés en injections hypodermiques, à doses de plus de 10 c.c., font diminuer le nombre des hématies; les doses inférieures à 10 c.c. n'exercent pas une action si marquée même après l'injection répétée au bout de 24 heures. VLAJEFF attribue aux médicaments additionnés aux sérums une action nuisible sur l'organisme et il déconseille cet emploi.

GABRITSCHEWSKI (8) examina l'influence du sérum antidiphtérique sur quatre lapins (deux immunisés — deux nouveaux). Chez les lapins nouveaux l'injection de 0,5 c.c. de sérum détermine une très légère réaction leucocytaire, chez les immunisés on observa une leucocytose considérable, qui disparaissait au bout de 24 heures après l'injection.

ZAGARI et CALABRESE (18) ont injecté aux lapins, enfants et aux néphritiques le sérum antidiphtérique et ont constaté dans tous les cas sans exception une diminution du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Les auteurs n'expliquent pas, si ces modifications dépendent de l'action du sérum lui-même, ou de l'antitoxine, contenue dans le sérum.

BILLINGS (2) injecta le sérum antidiphtérique aux individus sains : enfants et adultes. Les recherches l'ont amené aux conclusions suivantes : le nombre des hématies diminue insensiblement dans la moitié des cas observés, la quantité de l'hémoglobine diminue parallèlement. Sur le nombre des leucocytes le sérum n'exerce aucune action.

Les injections prophylactiques, selon FILÉ (7), augmentent le nombre des leucocytes, mais cette augmentation ne dure guère plus longtemps qu'une heure.

Goundobin (10) appliqua dans deux cas des injections prophilactiques du sérum antidiphtérique. L'examen du sang, entrepris au bout de 24 h. après l'injection, démontra l'augmentation du nombre des leucocytes; au bout de 48 heures le nombre des leucocytes revient à l'état normal.

Haze (9), étudiant les modifications du nombre des leucocytes chez les enfants sains (5 cas) après l'injection du sérum antidiphtérique, trouva chez eux l'augmentation du nombre total des leucocytes, l'accroissement du nombre relatif et absolu des polynucléaires et une diminution du nombre des mononucléaires.

Boutiagin (4) examina le sang des chevaux après l'injection du sérum antidiphtérique, mais il n'y trouva pas des modifications remarquables. Le nombre des hématies et d'hémoglobine n'a presque pas changé. L'examen du nombre des leucocytes n'a pas donné des résultats constants; dans une expérience le nombre des leucocytes n'a pas changé, tandis que dans deux autres il augmenta. L'auteur n'a pas examiné le sang immédiatement après l'injection de l'antitoxine, mais après toute une série d'injections, c'est possible que c'est ici qu'il faut chercher la cause du défaut de la réaction du sang.

En résumant les travaux sur l'action du sérum sur le sang nous remarquons que la plus part des auteurs observa l'augmentation du nombre des leucocytes après l'injection (Kosorotoff, Gabritschewski, Filé, Goundobin, Haze), une diminution moins considérable du nombre des hématies fut trouvée par Kosorotoff, Zagari et Calabrese, Billings, ce dernier auteur observa aussi dans ses expériences une diminution de la quantité d'hémoglobine; enfin Haze mentionne l'augmentation du nombre des cellules mononucléaires après l'injection.

L'analyse du sang après l'injection d'autres sérums thérapeutiques n'a pas été étudiée jusqu'à présent.

Maintenant nous allons voir quelles sont les modifications du sang après l'injection de sérum curatif, c'est-à-dire chez les diphtériques et chez les animaux infectés avec les cultures du bacille de Löffler.

Gabritschewski (8) observait chez les diphtériques après chaque injection un abaissement du nombre des leucocytes.

Billings (2) n'observait pas dans les cas de diphtérie, traités par le sérum antitoxique de diminution du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes ne change pas. La sérothérapie n'exerce aucune influence nuisible sur les globules du sang, il parait même qu'elle les protège contre la dégénérescence.

Ewing (6) observa après l'injection de l'antitoxine les modifications

suivantes : au bout d'une demi-heure après l'injection le nombre des leucocytes diminue considérablement, surtout celui des mononucléaires. Dans les cas favorables cette hypoleucocytose est durable, dans les cas douteux la température s'élève et le nombre des leucocytes augmente. Si la maladie s'aggrave c'est l'hyperleucocytose qui apparait, ou bien l'hypoleucocytose.

SCHLESINGER (15) est d'avis, que le nombre des leucocytes diminue plus ou moins après l'injection de sérum et ensuite il s'élève ; dans les cas mortels cette diminution est très légère.

VLAJEFF (17) observa aussi une diminution du nombre des leucocytes après l'injection de l'antitoxine; cet auteur considère l'augmentation du nombre des leucocytes comme indication pour une nouvelle injection.

FILÉ (7) est d'avis, que l'injection de sérum provoque pendant les 30 premières minutes l'hypoleucocytose, qui est suivie d'abord d'hyperleucocytose; cette augmentation du nombre des leucocytes dure un certain temps, ensuite le nombre des leucocytes s'abaisse graduellement dans les cas bénins. Dans les cas graves l'hypoleucocytose reste à peu près constante et ne s'abaisse qu'après des injections répétées. Dans des cas mortels on ne voit aucune influence de sérum sur le sang.

GOUNDOBIN (10) conclut, que le sérum n'exerce aucune influence constante sur la leucocytose; dans certains cas le nombre des globules blancs s'abaisse notablement, dans d'autres, de nouveau l'hyperleucocytose ne diminue pas, et même grandit. L'abaissement du nombre des leucocytes a pu être observé, dans des cas légers, favorables. Le degré de la diminution du nombre des leucocytes ne dépend pas de la quantité du sérum injecté, mais plutôt de la particularité du cas.

Selon HAZE (9), le sérum ne provoque aucune influence constante sur la morphologie du sang.

BAGINSKY (1) observa une diminution des leucocytes plus ou moins prononcée, après l'injection. On voit quelques fois une hypoleucocytose considérable suivie d'une période inverse d'accroissement de la quantité des leucocytes. Le nombre des hématies est diminué pendant la convalescence.

II. Méthode et technique.

J'ai opéré sur des lapins mâles de poids plus ou moins égal d'environ 2 kilogr.; je leur injectais sous la peau des sérums à doses variées, puis j'examinais à divers intervalles le sang obtenu par une piqûre légère à la veine périphérique de l'oreille. J'ai eu soin de piquer chaque fois

un autre point de l'oreille. J'examinais le sang chez les animaux 2 ou 3 fois par jour et je répétais cet examen jusqu'à ce que le sang redevienne normal, c'est-à-dire au même état qu'avant l'injection. L'examen du sang consistait à compter le nombre des globules blancs et rouges (suivant THOMA-ZEISS), à déterminer la quantité d'hémoglobine (suivant GOWERS) et la densité du sang (suivant HAMMERSCHLAG), enfin à faire des préparations sèches du sang sur des lamelles.

Les préparations ont été fixées suivant la méthode de NIKIFOROFF (alcool-éther) et colorées à l'hémateine et à l'éosine ou parfois, à titre de comparaison aux réactifs colorants d'EHRLICH (triacide). Sur ces préparations on pouvait déterminer le nombre absolu de chaque variété des leucocytes pour un millimètre cube de sang, et puis le °/₀ représenté par chaque variété de ces éléments. En déplaçant les préparations sous le microscope à l'aide de la table mobile de REICHERT, nous avons compté sur chaque préparation près de 500 globules blancs de cinq types différents : éosinophiles, pseudoéosinophiles ou neutrophiles, lymphocytes, grands mononucléaires, enfin des formes intermédiaires à noyaux multiples.

Avant chaque expérience, le sang était examiné à plusieurs reprises pour établir son état normal.

On notait le poids quotidien de chaque lapin et deux fois par jour sa température rectale.

III. Sérum antidiphtérique.

Je me servais pour mes expériences de sérum, préparé par le Dr PALMIRSKI de Varsovie et de sérum du Dr DZIERZGOWSKI de St-Petersbourg (Institut impérial de Médecine expérimentale). Le sérum de Varsovie contenait dans 6 c.c., 1000 unités immunisantes. Ce sérum a été additionné d'une petite quantité de chloroforme (1 : 1000). Le sérum de St-Petersbourg contenait dans 4 c.c. 1000 unités. Ce sérum a été additionné de 0,5 °/₀ ac. phénique. Les sérums ont été toujours frais et limpides.

J'injectais des doses de 0,4 jusqu'à 6,0 c.c.

Expérience I.

Lapin pesant 1665 gr. Injection souscutanée de 0.4 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (10c unités immunisantes). L'examen du sang est présenté dans le tableau I. Le poids spécifique du sang s'est élevé. Au bout de quelques heures après l'injection, hyperleucocytose faible, qui disparait le lendemain.

Expérience II.

Lapin pesant 2500 gr. Injection de 0.5 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (100 un imm.). Voir tableau II. Pas de modifications du sang.

Expérience III.

Lapin pesant 2330 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Petersbourg (250 un. imm.). Examen du sang : tableau III. Abaissement du poids du corps et élévation de la température quelques heures après l'injection. Diminution légère du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes n'augmenta que très peu. Le nombre des éosinophiles et des formes intermédiaires augmente légèrement, les autres types des leucocytes ne présentent guère des modifications quantitatives. Le poids spécifique du sang s'abaissa.

Expérience IV.

Lapin pesant 1808 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (200 un. imm.). L'animal se porte tout à fait bien. L'examen du sang : tableau IV. Le lendemain et le troisième jour après l'injection, légère hyperleucocytose. Le nombre relatif des pseudoéosinophiles augmenta légèrement, celui des lymphocytes s'abaissa.

Expérience V.

Lapin pesant 1790 gr. Injection de 1.5 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (375 un. imm.). Examen du sang . tableau V. Abaissement faible du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine ; le nombre des leucocytes augmenta considérablement bientôt après l'injection; mais cette augmentation n'a pas été durable. Dans cette hyperleucocytose ont pris part tous les types des leucocytes, dont le nombre absolu augmente considérablement. En peu de temps, après l'injection, le nombre relatif des leucocytes augmenta, celui des lymphocytes au contraire s'abaissa.

Expérience VI.

Lapin pesant 1610 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (400 un. imm.). Examen du sang : tableau VI. Hyperleucocytose avec oscillations. Diminution du nombre relatif et absolu des éosinophiles, augmentation du nombre relatif et absolu des pseudoéosinophiles. Abaissement considérable du nombre relatif des lymphocytes. Le nombre relatif des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa, tandis que le nombre absolu augmenta.

Expérience VII.

Lapin pesant 2200 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (500 un. imm.). Dans cette expérience je notais seulement le nombre des leucocytes après plusieurs numérations le jour de l'injection. Le tableau VII nous présente des oscillations du nombre des leucocytes.

Expérience VIII.

Lapin pesant 1960 gr. Injection de 3,5 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (875 un. imm.). Examen du sang : tableau VIII. Le nombre des leucocytes augmenta immédiatement après l'injection, ensuite il diminua et augmenta de nouveau ; l'hyperleucocytose dura pendant trois jours, ensuite le nombre des leucocytes s'abaissa au dessous de la normale. Le poids du corps s'abaissa.

Expérience IX.

Lapin pesant 2465 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (1000 un. imm.) Malgré la grande dose, nulles modifications pathologiques chez

le lapin. Examen du sang : tableau IX. Augmentation faible du poids spécifique et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes augmenta bien vite après l'injection, on y perçoit des oscillations. Le cinquième jour, le nombre des leucocytes revient à l'état normal. Le nombre relatif et absolu des éosinophiles et des pseudoéosinophiles augmenta. Le nombre relatif des lymphocytes diminua. Le nombre des formes intermédiaires augmenta.

Expérience X.

Lapin pesant 1999 gr. Injection de 6 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (1000 un. imm.). Examen du sang : tableau X. Abaissement du poids spécifique, de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies. Le nombre total des leucocytes augmenta, mais seulement le lendemain après l'injection, le 6e jour, il revient à l'état normal. Le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, ensuite il revient à l'état normal. Le nombre relatif des leucocytes s'abaissa légèrement. Les formes intermédiaires et les grands mononucléaires n'ont pas subi des modifications considérables.

Les expériences, que nous venons de décrire, nous autorisent d'en tirer ces conclusions suivantes sur l'action de sérum antidiphtérique sur le sang :

1° Le sérum antidiphtérique provoque un léger abaissement de la quantité d'hémoglobine et des hématies. Ce phénomène est à peu près constant et ne dure pas longtemps; on l'observe plus souvent après l'injection de grandes que de petites doses.

2° Le poids spécifique du sang ne présente pas des modifications constantes.

3° Les petites doses de sérum antidiphtérique (0.4 — 1,0) ne provoquent aucune modification des leucocytes. Après l'injection des doses plus grandes, on constate une hyperleucocytose plus considérable avec des oscillations dans le nombre des leucocytes. Cette réaction leucocytaire dure quelques jours ensuite le nombre des leucocytes revient à son état normal. Après l'injection des petites doses les différentes variétés des leucocytes n'ont subi presque aucune modification quantitative; après l'injection des doses plus considérables, on observe une augmentation du nombre des lymphocytes, ces modifications ne sont tout de même pas trop considérables.

4° La température du corps ne subit pas des modifications notables.

5° Le poids du corps s'abaisse plus ou moins.

6° Aucune altération de l'état général des animaux ne survient, malgré les grandes doses de sérum, qu'on appliqua souvent.

7° Le sérum de Varsovie et celui de St-Petersbourg provoquent dans le sang des modifications analogues.

Il se pose maintenant une question importante : de quoi dépendent les modifications du sang après l'injection du sérum antidiphtérique ; du sérum lui-même ou de sa propriété spécifique, antitoxique. Voulant résoudre cette question j'ai privé le sérum antidiphtérique de ses propriétés spécifiques par un chauffage prolongé à 70° C. Avec ce sérum chauffé, j'ai fait deux expériences de contrôle.

Expérience XI.

Lapin pesant 1731 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique chauffé. L'examen du sang : tableau XI. Augmentation du nombre des hématies, hyperleucocytose, accroissement du nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles et abaissement du nombre relatif des lymphocytes.

Expérience XII.

Lapin pesant 2860 gr. Injection de 6 c.c. de sérum chauffé. Examen du sang : tableau XII. Elévation du poids spécifique du sang, diminution de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies pour un temps assez court, hyperleucocytose avec oscillations, diminution du nombre absolu et relatif des éosinophiles, augmentation du nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles, et diminution du nombre relatif des lymphocytes.

Ces expériences de contrôle prouvent nettement que le sérum antidiphtérique, privé par un chauffage prolongé de ses propriétés antitoxiques, provoque dans le sang les mêmes modifications, que les antitoxines ; il en résulte alors que le sérum lui-même est l'agent provocateur de ces modifications.

SWICRZEWSKI (16) vient aux mêmes conclusions en examinant l'influence des sérums sur la nutrition générale.

Les modifications observées après l'injection de sérum antidiphtérique disparaissent assez vite et l'animal ne présenta aucun trouble pathologique. L'autopsie faite après chaque expérimentation ne montra aucune altération pathologique des organes parenchymateux. Nous pouvons dès lors conclure que le sérum antidiphtérique, additionné même de phénol et injecté aux animaux, même à doses assez fortes, n'exerce aucune influence nocive sur l'organisme.

IV. Sérum antitétanique.

Le sérum antitétanique était fourni pour mes expériences par la Maison Meister Lucius et Brüning à Höchst sur le Mein et présentait deux variétés : l'une solide et l'autre liquide. Dans la première il y avait 250 unités immunisantes pour 2,3 gr. ; dans la seconde, 100 unités pour

15 c.c., additionné de phénol (0,5 %). Le sérum solide se dissolvait immédiatement avant l'injection dans 40 c.c. de l'eau stérilisée à la température 40° C. J'injectais aux lapins des doses variant de 0,45 à 8,0.

Expérience I.

Lapin pesant 2042 gr. Injection de 0.45 c c. de sérum antitétanique liquide (3 un. imm.). Examen du sang : tableau XIII. Aucune modification du sang.

Expérience II.

Lapin pesant 1875 gr. Injection de 0.6 c.c. de sérum antitétanique liquide (4 un. imm.). Examen du sang : tableau XIV. Aucune modification du sang.

Expérience III.

Lapin pesant 2090 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antitétanique liquide (5 un. imm.). Examen du sang : tableau XV. Le lendemain après l'injection l'hyperleucocytose, le soir le même jour diminution du nombre des leucocytes; le troisième jour le nombre des leucocytes revient à l'état normal. Dans la période de l'hyperleucocytose le nombre absolu de toutes les variétés augmenta excepté les lymphocytes. Le nombre relatif des pseudoéosinophiles augmenta, le nombre des lymphocytes s'abaissa.

Expérience IV.

Lapin pesant 1942 gr. Injection de 3 c.c. de sérum antitétanique liquide (20 un. imm.). Examen du sang : tableau XVI. Au bout de 24 heures après l'injection, l'hyperleucocytose, qui augmente le lendemain; le surlendemain le nombre des leucocytes s'abaisse et le quatrième jour il revient à l'état normal ; le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, le nombre relatif des lymphocytes diminua, le nombre absolu, au contraire, augmenta. Le nombre des grands mononucléaires augmenta, le nombre des formes intermédiaires augmenta aussi, mais beaucoup moins.

Expérience V.

Lapin pesant 2795 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antitétanique solide (0.26 gr. d'antitoxine tétanique solide dissolus dans 4 c.c. d'eau distillée et stériliséé), cette quantité répond à 20 unités immunisantes. Examen du sang : tableau XVII. La densité du sang s'éleva un peu. Au bout de 15 minutes après l'injection, hypoleucocytose qui, au bout de 2 heures, change en phénomène contraire, hyperleucocytose ; le lendemain le nombre des leucocytes s'abaissa et revient à l'état normal. Au bout de quelques heures après l'injection, le nombre des pseudoéosinophiles augmenta. Le nombre relatif des lymphocytes s'abaissa, tandis que leur nombre absolu augmenta. Le nombre des grands mononucléaires s'abaissa insensiblement.

Expérience VI.

Lapin pesant 1983 gr. Injection de 5 c.c. de sérum antitétanique liquide (33 un. imm.). Examen du sang : tableau XVIII. Diminution de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies. Au bout de quelques heures après l'injection, hyperleucocytose considérable, le lendemain le nombre des leucocytes diminue et le surlendemain il revient à l'état normal. Augmentation du nombre des pseudoéosinophiles. Pendant la

période d'hyperleucocytose, le nombre relatif des lymphocytes s'abaissa, tandis que le nombre absolu augmenta. Le nombre absolu des formes intermédiaires et des grandes mononucléaires augmenta.

Expérience VII.

Lapin pesant 1900 gr. Injection de 8 c.c. de sérum antitétanique (50 un. imm.). Examen du sang : tableau XIX. Le nombre des hématies s'abaissa après l'injection, le lendemain il revient à l'état normal. Le nombre des leucocytes augmenta au bout de quelques heures après l'injection, l'hyperleucocytose dura pendant trois jours. Le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, ensuite il revient à l'état normal. Le nombre absolu des grands mononucléaires et des formes intermédiaires augmenta.

Expérience VIII.

Dans cette expérience j'ai examiné l'influence du sérum antitétanique chauffé, de même comme je faisais avec le sérum antidiphtérique.

Lapin pesant 3150 gr. Injection de 3 c.c. de sérum chauffé. Examen du sang : tableau XX. Diminution du nombre des hématies et d'hémoglobine, augmentation du nombre total des leucocytes. Le nombre absolu des éosinophiles augmenta, le nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles augmenta aussi. Le nombre relatif des lymphocytes diminua legèrement, tandis que le nombre absolu augmenta. Le nombre des grands mononucléaires et des formes intermédiaires grandit, particulièrement le nombre absolu.

Cette expérience de contrôle (VIII) prouve que le sérum antitétanique, privé par un chauffage prolongé de ses propriétés antitoxiques, provoque dans le sang les mêmes modifications, que l'antitoxine d'où on peut conclure que le sérum lui-même est la cause de ces modifications.

Les expériences de contrôle avec le sérum antidiphtérique, que nous avons décrit plus haut, nous ont amené à des conclusions analogues.

Les expériences que nous venons de décrire, nous autorisent d'en tirer des conclusions suivantes sur l'action de sérum antitétanique sur le sang :

1° Les doses massives de sérum antitétanique provoquent un abaissement léger et passager du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Ce phénomène n'est pas constant.

2° La densité du sang ne subit aucune modification.

3° Quant à la réaction leucocytaire elle fait défaut, si les doses sont faibles; les doses plus fortes produisent une hyperleucocytose, qui disparait au bout de 2 à 3 jours en s'atténuant lentement. Après l'injection des doses faibles de sérum les diverses variétés des leucocytes ne subissent presque des modifications quantitatives. Les doses massives étaient suivies d'augmentation du nombre des pseudoéosinophiles, de diminution du nombre relatif des lymphocytes et d'un léger accroissement de leur

nombre absolu. Le nombre des grands mononucléaires et des formes intermédiaires augmentait après l'injection de fortes doses.

4° Le poids du corps et la température ne présentaient aucune modification caractéristique.

5° Dans l'état général de l'animal on n'observait aucun trouble pathologique.

6° Le sérum antitétanique chauffé, et par conséquent ayant perdu son action antitoxique, agit sur le sang absolument comme les antitoxines.

7° Les injections de sérum antitétanique, même à doses assez fortes, restent absolument inoffensives pour l'organisme animal.

Decroly (5) tire de son travail sur l'action des antitoxines sur la nutrition générale la même conclusion : l'antitoxine tétanique est inoffensive pour l'organisme animal.

V. Sérum antistreptococcique.

Je me servais pour mes expériences du sérum préparé par l'Institut impérial de Médecine expérimentale à St-Petersbourg. Ce sérum était additionné de phénol (0,5 %). J'injectais des quantités de 0,6—10,0 c.c. Le sérum était tout-à fait stérile.

Expérience I.

Lapin pesant 2230 gr. Injection de 0.6 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXI. Aucune modification du sang.

Expérience II.

Lapin pesant 1872 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXII Nulle modification du sang.

Expérience III.

Lapin pesant 2380 gr. Injection de 2.5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXIII. Le lendemain après l'injection, l'hyperleucocytose pas trop prolongée. Le nombre des éosinophiles s'abaissa, celui des pseudoéosinophiles, au contraire, augmenta, le nombre relatif des lymphocytes et celui des formes intermédiaires diminuèrent. Diminution de la densité du sang, de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies.

Expérience IV.

Lapin pesant 1890 gr. Injection de 3.5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen de la réaction leucocytaire : tableau XXIV. Au bout de 45 minutes après l'injection, le nombre des leucocytes augmenta considérablement, ensuite il s'abaissa; vers le soir il augmenta de nouveau. Cette hyperleucocytose dura quelques jours, ensuite le nombre des leucocytes revient à l'état normal.

Expérience V.

Lapin pesant 2530 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXV. Diminution du nombre des hématies et de la quantite d'hémoglobine après l'injection. Les éosinophiles, le lendemain et le surlendemain après l'injection, disparurent totalement du sang. Augmentation du nombre des lymphocytes. Le nombre des formes intermédiaires augmenta.

Expérience VI.

Lapin pesant 1934 gr. Injection de 5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXVI. Diminution des éosinophiles. Augmentation de la densité du sang. Le nombre des leucocytes augmenta après l'injection et revient en diminuant graduellement le surlendemain à l'état normal. Le nombre des éosinophiles s'abaissa, celui des pseudoéosinophiles augmenta après l'injection, ensuite il revint à l'état normal. Le nombre des lymphocytes, des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa.

Expérience VII.

Lapin pesant 2038 gr. Injection de 10 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXVII. Diminution du nombre des hématies et de la densité du sang. Augmentation du nombre des leucocytes, qui revient ensuite à l'état normal. Abaissement du nombre des éosinophiles, augmentation du nombre des pseudoéosinophiles. Le nombre des lymphocytes, des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa, principalement le nombre relatif.

Malgré la forte dose, qui a été injectée à l'animal, le lapin se porta très bien.

Expérience VIII.

Dans cette expérience j'ai examiné l'influence du sérum antistreptococcique chauffé. L'examen du sang est présenté dans le tableau XXVIII, d'où nous pouvons conclure, que le sérum chauffé provoque les mêmes modifications de la part des leucocytes et d'hématies que le sérum non chauffé.

Conclusions.

1° Le sérum antistreptococcique à doses fortes provoque un léger abaissement et non prolongé du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine.

2° Les modifications de densité ne sont point constantes.

3° Les doses faibles de sérum antistreptococcique ne provoque aucune réaction leucocytaire, les doses plus fortes produisent une hyperleucocytose, qui disparait au bout de 2 à 3 jours après l'injection. Après l'injection des doses faibles de sérum les diverses variétés des leucocytes ne subissent pas des modifications quantitatives. Les doses massives étaient suivies de l'augmentation du nombre des pseudoéosinophiles et de l'abaissement du nombre des lymphocytes et des éosinophiles. Les grandes mononucléaires et les formes intermédiaires ne subissaient pas des variations constantes.

4° Le poids du corps et la température ne présentaient sous l'influence de sérum antistreptococcique aucune modification caractéristique.

5° L'état général de l'animal ne présentait aucun trouble pathologique.

6° Le sérum antistreptococcique chauffé, nous a donné les mêmes modifications du sang que l'antitoxine.

Les expériences de contrôle, faites avec les sérums chauffés, nous autorisent de conclure que le sérum normal de cheval provoque les mêmes modifications du sang que les sérums thérapeutiques.

Voici encore deux expériences avec le sérum normal de cheval, qui affirment encore ce que nous venons de dire.

Expérience I.

Lapin pesant 2035 gr. Injection de 2 c.c. de sérum normal de cheval. Tableau XXIX : diminution du nombre des hématies, de la quantité d'hémoglobine et augmentation du nombre total des leucocytes, particulièrement des pseudoéosinophiles et des lymphocytes (nombre relatif).

Expérience II.

Lapin pesant 1820 gr. Injection de 4 c.c. du sérum normal de cheval. Tableau XXX : abaissement du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine, l'hyperleucocytose pseudoéosinophilique, diminution du nombre relatif des lymphocytes.

L'injection de sérum normal agit sur le sang d'une manière identique à l'antitoxine, c'est alors le sérum qui provoque toutes ces modifications du sang et non des propriétés antitoxiques acquises par l'immunisation.

Du même avis sont tous les auteurs qui ont comparé l'action des sérums thérapeutiques avec le sérum normal. Swicrzewski (16), Karlinski (11), Gaston Poix (13), Briusgin (3), Roger et Josué (14).

L'action secondaire des sérums, observée souvent chez les malades, est aussi dûe à l'influence du sérum lui même et non à des substances antitoxiques.

TABLEAU I.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES — Nombre total	NOMBRE RELATIF — Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	NOMBRE ABSOLU — Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 2/II	6.30	1665	38.6	1058	106	7.9	7000	1	62	16.5	8.0	12.5	70	4340	1155	560	875	
3	1	1700	38.7	1058	103	7.8	8200	0.8	59.7	21.0	8.5	10.0	66	4895	1722	697	820	
	1.45																	0.4 c.c. sérum antidiphtér.
	2.15						8400											
	3.15						9100											
	6.40		38.8	1059	105	7.7	10500	0.5	59.5	23.5	7.5	9	52	6248	2467	788	945	
4	1.40	1765	38.5	1059	106	8.0	8000	1	60	21.5	8.5	9	80	4800	1720	680	720	
5	1.30	1705	38.6	1060	107	8.0	9200	1	58.5	21.5	7.5	11.5	90	5382	1978	690	1058	

TABLEAU II.

1901. 18/I	2.50	2500	39.1	1057	85	8.8	9400	0.8	64.6	19.0	9.2	6.4	76	6073	1786	864	601	
19	2	2450	39.1	1055	86	9.1	11000	1.0	66.5	16.5	8.5	7.5	110	7315	1815	935	825	
20	6.30	2453	39.1	1057	83	8.4	11200	1.2	62.4	22.4	7.2	6.8	134	6989	2509	806	762	
	7																	0.5 c.c. sérum antidiphtér.
	7.45						9600	1.5	63.2	23.5	6.8	5	144	6067	2256	653	480	
21	2	2360	39.2	1056	86	8.4	10500	1.2	62.4	24.4	7.2	4.8	126	6552	2562	756	504	
22	1	2380	39.0	1057	85	8.2	11300	2.0	67.0	17	8	6	226	7571	1921	904	678	

TABLEAU III.

1902. 12/II	12	2330	38.8	1057	86	8.0	9100	0.7	55.3	28.7	9.2	6.1	64	5032	2612	837	555	
	6		38.7	1057	85	8.3	8600	0.8	55	28.2	9.8	6.2	69	4730	2425	843	533	
13	1	2315	38.9	1056	87	8.4	8200	0.4	54.6	28.0	11.4	5.6	32	4478	2296	934	460	
	2																	1 c.c. de sérum antidiphtér.
	2.30			1056	87	8.3	9000	0.2	53.7	29.1	10.0	7.0	18	4833	2619	900	630	
	3.30						13100											
	7.15		39.7	1055	82	7.4	9700											
14	12.45	2250	39.3	1054	84	7.6	10400	—	56	29.5	8	6.5	—	5824	3069	832	677	
	7		39.4				10100	1.0	54.0	26.0	8.0	11.0	101	5454	2626	808	1111	
15	2.15	2210	38.9	1054	81	7.5	11500	2.0	53.3	26.7	11	7.0	230	6130	3070	1265	805	
	7.45						10400											
16	11.35	2220	39.4	1054	84	7.6	10800	1.0	56.4	24.8	10.2	7.6	108	6091	2679	1101	821	
18	12.30	2225	38.8	1056			8000	1.0	58	24	8	9	89	5162	2136	712	801	

TABLEAU IV.

1901.																		
30/I	2	1808	39.2	1054	85	8.0	7800	3	37	45	10	5	234	2886	3510	780	390	
31	1	1830	39.3	1053	85	8.3	7000	3.1	37.3	44.7	9	5.9	217	2611	3129	630	413	
1/II	1	1890	39.4	1054	84	8.2	7400	2.0	42	45	6	5	148	3108	3330	444	370	
	6.45		39.5	1055			7600											
	7																	1 c.c. de sérum antidiphtér.
	7.45			1054	83	7.8	7300	2	44	41	8	5	146	3212	2993	584	365	
2	12	1910	39.3	1053	84	8.3	10800	3	39.5	43	8	6.5	324	4266	4644	864	702	
3	12	1895	39.5	1052	86	8.6	10100	2.5	46.5	40	6	5	252	4697	4040	606	505	
4	1.30	2023	39.2	1054	87	8.7	7400	3	46.5	39	6	5.5	222	3441	2886	444	407	
5	2	1870	39.2	1055	86	8.5	6600	2.5	41.5	39.5	8	8.5	165	2739	2607	528	561	
7	6.30	1890	39.1	1054	82	8.2	7200											

TABLEAU V.

1902.																		
12/II	12	1790	38.8	1055	92	7.2	9300	1.3	41.3	41.7	7.5	8.2	121	3841	3878	698	762	
13	6	1792	38.8	1054	93	7.1	9100	1.1	42.7	39.4	8.3	8.5	100	3886	3585	755	774	
14	12.40	1825	38.9	1055	91	6.8	10300	—	38	43.5	9	9.5	—	3914	4481	927	978	
	1.50																	1.5 c.c. de sérum antidiphtér.
	3			1055		7.0	16500	1.5	50.5	31.0	8	9.0	248	8332	5115	1320	1485	
	4						16400											
	6.30		39.0	1054	94	7.0	20500	1.0	43.5	34.5	8.5	12.5	205	8918	7072	1742	2563	
15	12.55	1715	38.6	1055	89	6.5	11900	1	42	40	9	8	119	4998	4760	1071	952	
	6.45						9300											
16	12	1750	39.2	1054	88	6.7	9600	1.5	36.0	42.5	9	11	144	3456	4080	864	1056	
18	2	1760	38.8	1054	94	6.8	8600	0.5	38.0	44	8.5	9	43	3268	3784	731	774	

TABLEAU VI.

1901.																		
20/II	2	1610	39.0	1052	81	6.5	6000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21	1.30	1600	38.9	1053	82	6.5	7000	1.2	55.0	33.7	4.8	5.3	84	3850	2359	336	371	
22	1	1575	38.9	1053	84	7.1	7400	1.0	55.4	34.0	4.7	4.9	74	4099	2516	348	363	
	1.30																	2 c.c. de sérum antidiphtér.
	2.30				84	6.9	9200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	6.45		38.9	1052	82	7.8	11000	0.8	60.2	31.4	3.5	4.1	88	6622	3454	385	451	
23	2	1520	39.0	1054	85	7.7	7500	0.9	60.0	31.1	4.0	4.0	68	4500	2332	300	300	
24	12	1550	38.8	1053	80	7.6	8900	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
25	2	1490	38.8	1052	81	7.3	17000	0.2	63.5	30.1	3.0	3.2	34	10795	5117	510	544	
26	2	1460	38.7	1053	84	7	9400	0.5	65.3	28.0	2.7	3.5	47	6138	2632	254	329	
27	2	1450	38.9	1053	79	7.3	20000	0.1	67.2	27.6	2.1	3.0	20	13440	5520	420	600	
28	7	1405	38.5	1053			19600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2/III	1.30	1380	39.0	1052	82	6.3	14300	0.7	59.3	30.0	6.0	4.0	101	8479	4290	858	572	
5	1.30	1340	39.1	—	83	7.1	8900	0.9	57.3	33.0	5.0	3.8	80	5099	2937	445	339	

TABLEAU VII.

Date	Heure	Poids	Température	Nombre total des leucocytes	REMARQUES.
1902. 30/I	1.5	2200	38.7	10900	
	1.15			10700	
	1.30				2 c.c. de sérum antidiphtér.
	1.31			10600	
	1.50			10000	
	2.07			11800	
	2.35		38.4	14300	
	2.55			8900	
	3.20		38.2	11300	
	7		38.5	16200	
	8			20000	
31	1.30	2120	38.4	11000	
	8		38.8	10900	
1	3	2120	38.6	16100	
	7			19400	
2	2.30	2122		16000	
	7.45			18600	
3	2.45	2015	39.0	14000	
4	1.30	2050	38.5	8900	
5	12.55	2090	38.5	9700	

TABLEAU VIII.

1902. 1/II	1.15	1960	39.5	13200	
	1.30			13900	
	1.40				3.5 c.c. de sérum antidiphtér.
	1.55			16700	
	2.15			13900	
	2.40		39.0	10800	
	3.15			24000	
	6.50		39.3	26900	
	8			25600	
2	10	1892	39.3	25200	
	2.40			25900	
	8			28800	
3	2	1860	39.4	7600	
4	1.15	1880	39.3	6800	
5	1	1880	39.3	8400	

TABLEAU IX.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES											REMARQUES
								NOMBRE RELALIF					NOMBRE ABSOLU					
							Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	
1902.																		
6/II	2.20	2465	38.9	1058	99	8.0	9200	1	60.2	24.4	8.4	6.0	92	5538	2245	773	552	
7	1.45	2390	39.0	1058	100	7.7	10400	0.8	62.8	22.4	8.8	5.2	83	6532	2329	916	540	
	2.35																	4 c.c. de sérum antidiphtér.
	3						11100											
	3.10						22400	1.0	64.0	16.5	8.5	10.0	224	14336	3696	1904	2240	
	3.30						23500											
	7.30		39.2	1058	100	7.8	11800											
	8						19000	2.0	66.5	16.0	7.0	8.5	380	12635	3040	1330	1615	
8	1	2405	39.2	1060	101	8.0	11000	2.5	62.0	16.0	9.5	10.0	275	6820	1760	1045	1100	
	7		39.4				17100	1.0	72.0	13.5	5.5	8.0	171	12312	2308	941	1368	
9	11.20	2397	39.2	1060	103	7.6	13400	2.0	57.0	24.0	6.5	10.0	268	7705	3216	871	1340	
10	1.10	2330	39.5	1061	105	8.0	12000	1.5	59.0	27.0	6.5	6.0	180	7080	3240	780	720	
11	1	2270	39.4	1060	102	7.9	8800	1.4	60.2	23.8	8.6	6.0	123	5297	2095	757	528	

TABLEAU X.

1902.																		
19/II	12	1999	38.8	1056	95	7.2	4900	0.8	59.2	32	4.2	3.8	40	2900	1568	205	187	
20	2.50	2042	38.9	1057	96	7.0	5000	0.6	57.4	34.4	3.9	3.7	30	2870	1720	195	185	6 c.c. de sérum antidiphtér.
	3.50																	
	4.15						5200	0.5	59.3	32.2	4	4	27	3083	1674	208	208	
	6		39.1	1056	100	7.3	5200	0.6	60.7	32.0	3.5	3.2	32	3156	1664	182	166	
21	10	1950	38.8	1054	92	6.9	4800	1.0	61.3	29.3	4.5	3.9	48	2942	1406	216	188	
	12.30						7400	0.4	68.0	25.1	3.4	3.1	30	5032	1857	252	229	
	6.40		38.9	1052	93	6.1	7500	0.3	70.3	23.3	3.1	3.0	23	5273	1747	232	225	
22	1.15	1875	38.9	1054	90	6.1	9400	0.1	75.4	20.0	2.1	2.4	9	7088	1880	197	226	
	6.25		38.8				9000											
23	11	1870	39.2	1055	92	7.0	8800	—	74.8	20.1	2.6	2.5	—	6583	1768	229	220	
24	3.10	1840	39.0	1055	90	7.0	6300	0.3	63.9	29.6	3.0	3.2	19	4026	1865	189	201	
25	1.30	1880	38.9	1055	95	7.3	5500	0.6	60.0	31.5	4.2	3.7	33	3300	1732	231	204	

TABLEAU XI

							LEUCOCYTES										
								NOMBRE RELATIF					NOMBRE ABSOLU				
Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 16/III	12	1731	39.1	1054	105	9.3	8700	1	54.5	32.8	5.8	5.9	87	4741	2854	505	513	
17	1	1745	39.0	1053	106	9.5	9300	1.2	53.6	33.6	6.0	5.6	111	4985	3125	558	521	
	1.30																	2 c.c. de sérum anti-diphtér. chauffé.
	2.30			1054	105	9.6	13300	1.2	57 2	29.6	5.6	6.4	150	7607	3937	745	852	
	7		39.4	1055	109	8.1	18000	—	64.8	26.8	4.0	4.4	—	11664	4824	720	792	
18	1.10	1720	39.4	1055	105	7.8	15000	0.4	53.6	31.7	6.5	7.8	60	8040	4755	975	1170	
19	3.15	1710	39.5	1056	106	8.3	12400	1	54.2	33.5	5.1	6.2	124	6720	4155	632	769	
20	1	1735	39.3	1057	108	9.6	8600	1.4	51.4	36.6	4.0	6.6	120	4420	3147	344	568	

TABLEAU XII.

1902. 23/II	6	2860	39.2	1060	104	8.6	11900	1.7	54.3	35.5	5.6	2.9	202	6462	4225	666	345	
24	12	2845	39.5	1060	105	8.5	12100	2.0	56.8	32	6.0	3 2	242	6872	3873	726	387	
	3																	6 c.c. de sérum anti-diphtér. chauffé.
	7		38.4	1061	100	7.4	12500	0.4	74.8	16	4.8	4	50	9350	2000	600	500	
25	1	2950	38.9	1060	98	7.6	22300	0.4	70.4	21.2	5.2	3.2	89	15610	4728	1159	714	
	8		38.8				20600	—	76.8	16.0	3.2	4	—	15821	3296	659	824	
26	1.30	2860	38.6	1062	95	7.9	15000	1.4	58.6	30.9	4.8	4.3	210	8790	4635	720	645	
	7						25000	—	61.5	32.3	3.1	3.1	—	15357	8075	775	775	
27	1.15	2920	39.0	1061	100	8.7	12000	1.4	59.3	31.4	4.3	3.6	168	7116	3768	516	432	
28	12.55	2840	39.0	1064	106	8.8	14800	1.2	65.6	25.6	4.8	2.8	177	9709	3788	711	415	
2/III	12.30	2657	39.2	1062	110	8.9	12400	0.4	58.8	33.2	5.2	2.4	50	7292	4116	644	298	

TABLEAU XIII.

1902. 13/III	1	2042	38.6	1059	103	9.4	9400	2.4	50.6	32.7	6.1	8.2	226	4756	3074	573	771	
	7.30		38.7	1060	104	9.3	9100	2.2	52.5	30.8	7.3	7.2	200	4778	2803	664	655	
14	1	2010	38.8	1059	105	9.2	8700	2.7	49.2	33.7	6.8	7.6	235	4280	2932	592	661	
	1.30																	0.45 c.c. de sérum antitétanique.
	2.35						7900											
	6.30			1060	105	9.2	9000	2	49.6	32.8	6	9.6	180	4464	2952	540	864	
15	1.30	2030	38.8	1060	108	9.3	8600	2.4	51.2	30.4	7.6	8.4	206	4403	2614	654	723	
16	12.25	2000	38.8	1057	102	9.3	9200	1.1	50.4	31.9	6.6	10	101	4637	2935	607	920	

TABLEAU XIV.

1902. 17/III	9.15	1875	38.5	1053	95	7.0	8400	1.5	46.0	43.4	4.0	5.1	126	3864	3646	336	428		
	7.30		38.6	1054	94	7.2	8100	2.2	44.2	45.2	3.8	4.6	178	3580	3661	308	373		
18	2.20	1890	38.6	1054	93	7.1	7600	2.7	43.0	45.3	3.7	5.3	205	3268	3443	281	403		
	4																		0.6 c.c. de sérum antitétanique.
	6		38.8	1054	95	7.2	7800	2.5	45 8	41.9	4.1	5.7	195	3572	3268	320	445		
19	1.55	1820	38.7	1055	96	7.2	8900	1.8	46.3	41.0	4.9	6	160	4120	3650	436	534		

TABLEAU XV.

1902. 28/II	10	2090	38.7	1057	94	8.1	10000	0.6	56.3	36.2	3.8	3.1	60	5630	3620	380	310	
	2	2112	39.0	1057	98	8.3	11200	0.7	56.8	35.9	4.1	2.5	78	6332	4021	459	280	
1/III	1.30	2145	39.2	1056	96	8.4	11700	0.4	53.8	38.8	4.2	2.8	46	6295	4540	491	328	
	2																	1 c.c. de sérum antitétanique.
	2.35			1055	96	8.2	11300	0.5	55.0	36.6	4.6	3.3	57	6215	4136	519	373	
	7		39.1	1057		8.6	11200	0.8	58.0	35.2	3.4	2.6	90	6494	3942	381	291	
2	11.20	2185	38.6	1056	99	8.5	16000	0.8	62.6	28.2	5.2	3.2	128	10016	4512	832	512	
	6.30		38.9				13000											
3	1	2040	38.8	1057	97	8.3	10100	0.3	57.3	34.9	4.7	2.8	30	5787	3525	475	283	
4	11.40	2080	38.7	1057	100	8.4	10300	8.4	52.6	38.4	4.8	3	123	5418	3955	495	309	

TABLEAU XVI.

1902. 4/III	9	1942	38.7	1052	81	6.0	11300	1.2	54.3	37.4	2.8	4.3	135	6135	4227	317	486	
	7.10		38.9	1052	82	5.7	11000											
5	12.15	1980	39.1	1051	79	5.8	10500	1.4	52.3	37.8	2.7	5.8	147	5491	3969	283	609	
	1.45																	3 c.c. de sérum antitétanique.
	2.25			1051	79	5.7	11300	1.0	55.7	35.5	3.5	4.3	113	6295	4012	395	485	
	3.15						17000											
	7		39.0	1052	82	5.5	17700	0.8	59.6	31.2	3.6	4.8	142	10550	5522	637	849	
6	1.20	1950	38.8	1052	82	6.0	19100	0.4	63.6	29.2	4.8	2	76	12148	5577	917	382	
	8		38.8				22900											
7	9.35	1985	39.0	1052	84	5.4	14200	1.7	55	31.7	5.3	6.3	242	7810	4502	752	894	
8	9.25	1980	39.3	1053	82	6.0	11800	0.5	55.5	34	4	6	59	6549	4012	472	708	

TABLEAU XVII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Leucocytes: Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1900. 31/X	1	2795	39.5	1057	96	7.7	11400	2	48	37.3	8.7	4	228	5472	4252	992	456	
1/XI	2	2730	38.8	1057	96	7.8	10900	2	47.6	39.2	7.8	3.4	218	5189	4272	851	370	
2	11.30	2645	38.9	1059	98	8.2	11500	2.5	49.5	38	7.5	2.5	288	5692	4370	862	288	
	2.10																	4 c.c. de sérum antitétanique.
	2.25				98	8.2	8000	1.5	50.0	38.8	6.5	3.2	120	4000	3104	520	256	
	6		39.2	1060	100	8.3	23500	1	65	25.0	8	1	235	15275	5875	1880	235	
3	12	2560	39.0	1060	100	8.3	12900	2	53.6	37.2	5.4	1.8	258	6915	4798	696	233	
4	1.40	2500	38.7	1057	99	8.2	11800	2	54	35.3	6.6	2.1	236	6372	4166	779	247	
5	2	2530	39.0	1058	98	8.2	10200	0.7	49.2	41.2	5.4	3.5	72	5018	4202	550	358	

TABLEAU XVIII.

1902. 7/III	12	1983	39.0	1052	77	6.1	8900	0.7	52.8	39.3	4.0	3.2	62	4690	3498	356	285	
	6		39.2	1053	78	6.3	10000	1.3	53.1	36.4	5.4	3.8	130	5310	3640	540	380	
8	1.30	1920	39.2	1051	79	6.2	9600	1.0	54.3	37.7	3.3	3.7	96	5212	3620	316	356	
	2.15																	5 c.c. de sérum antitétanique.
	2.45			1051	80	6.3	9000	0.8	56.8	34.8	4.4	3.2	72	5112	3132	396	288	
	7.15		39.1	1051	77	6.1	27300	1.2	62.8	28.8	3.6	3.6	327	17145	7862	983	982	
9	11.50	1990	39.0	1053	75	5.9	15000	1.0	59.3	31.4	4.3	4	150	8895	4710	645	600	
	7						19300											
10	1	2032	39.6	1052	74	5.6	10800	—	50.5	41.1	3.8	4.6	—	5455	4438	410	407	
11	9.30	2022	39.3	1052	80	6.3	8600	—	45.6	43.8	5.4	5.2	—	3922	3767	464	447	

TABLEAU XIX.

1902. 10/III	9	1900	38.5	1056	108	8.2	8300	1.7	56.3	31.8	6.3	3.9	142	4672	2640	522	324	
	8		38.8	1058	105	8.2	7900	1.9	56.6	33.5	4.8	3.2	151	4472	2646	379	252	
11	1.30	1860	38.6	1058	103	8.1	7400	2.4	59.2	30.4	5.2	2.8	178	4380	2250	384	208	
	2.55																	
	3.35			1056	103	7.6	8800											8 c.c. de sérum antitétanique
	7		38.7	1058	104	7.5	13000	1.1	66.1	26.7	4.8	1.3	143	8593	3471	624	169	
12	1.30	1925	38.6	1060	107	8.0	17800	—	68.5	26.3	3.2	2.0	—	12193	4681	570	356	
	8.45						12400	2.5	55.2	31.4	6.6	4.3	311	6844	3893	819	533	
13	1.50	1880	38.6	1057	106	8.0	11900	1.9	54.3	36.4	4.5	2.9	227	6461	4331	535	346	
14	1.30	1935	38.9	1057	105	8.1	8500	2.1	56.3	32.1	6.0	3.5	178	4786	2728	510	298	
16	9	1885	38.8	1056	107	8.3	8000	1.0	55.5	34.6	5.3	3.6	80	4440	2768	424	288	

TABLEAU XX.

1902. 15/V	1	3150	38.7	1055	97	8.5	7500	2.2	58.2	33.6	3	3	165	4365	2520	225	225	
	7		38.9	1056	95	8.6	8000	1.8	60.7	31.9	2.7	2.9	144	4856	2552	216	232	
16	2	3150	38.7	1055	98	8.8	8400	2.8	60.4	32.0	2.0	2.8	235	5073	2688	168	236	
	3.45																	3 c.c. de sérum antitétan. chauffé.
	7		39.2	1056	100	8.8	15700	2.0	66.4	25.6	4.0	2.0	314	10425	4019	628	314	
17	1	3180	39.0	1056	95	8.2	12900	3.5	62.5	27.0	3.0	4.0	451	8063	3483	387	516	
18	11	3218	38.9	1055	90	7.5	9400	1.9	57.8	31.1	4.8	4.4	179	5434	2923	451	413	
19	12	3155	38.9	1054	92	7.9	10200	—	58.3	33.8	4.1	3.8	—	5946	3448	418	388	
21	2	3120	38.8	1055	96	8.6	6400	1	57.9	35.1	3.5	2.5	64	3706	2246	224	160	

TABLEAU XXI.

1902. 25/III	1.30	2230	38.3	1051	88	6.6	11800	1.0	50.0	39.0	4.5	5.5	118	5900	4602	531	649	
26	1.20	2250	38.6	1051	92	7.0	12800	0.7	53.1	36.9	3.3	6.0	90	6797	4723	422	768	
	2.15																	o.6 c.c. de sérum antistreptococcique
	3.15						12700	1.2	53.6	35.3	4.6	5.3	152	6808	4488	584	673	
	6 40		38.6	1052	89	6.9	11800	0.8	49.6	38.4	5.3	5.9	95	5853	4531	625	696	
27	1.30	2285	38.7	1051	90	6.9	12500	0.9	52.3	38.4	3.9	4.5	112	6537	4800	488	563	
28	1.05	2320	38.7	1052	85	6.5	11800	1.5	51.7	37.7	4.3	4.8	177	6102	4448	507	566	

TABLEAU XXII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	NOMBRE RELATIF Eosinophiles	NOMBRE RELATIF Pseudoéosinophiles	NOMBRE RELATIF Lymphocytes	NOMBRE RELATIF Grands Mononucléaires	NOMBRE RELATIF Formes intermédiaires	NOMBRE ABSOLU Eosinophiles	NOMBRE ABSOLU Pseudoéosinophiles	NOMBRE ABSOLU Lymphocytes	NOMBRE ABSOLU Grands Mononucléaires	NOMBRE ABSOLU Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 23/III	10	1872	39.0	1054	101	7.4	9100	1.0	46.5	33.9	8.4	10.2	91	4232	3085	764	928	
	7		38.8	1055	104	7.5	10700	0.6	47.8	32.5	9.1	10	64	5115	3478	973	1070	
24	11.30	1895	39.1	1055	104	7.7	10500	0.8	48.8	30.8	10	9.6	84	5124	3234	1050	1008	
	1.30																	1 c.c. de sérum antistreptococcique
	2.50			1054	104	7.5	10100	0.5	47.5	32.4	9.6	10	51	4797	3272	970	1010	
	7		38.9	1052	103	7.2	10400	0	49.7	33.6	7.3	9.4	0	5169	3494	759	978	
25	2.30	1905	38.7	1055	106	7.5	9200	0.4	48.1	31.7	8.9	10.9	36	4425	2916	819	1004	

TABLEAU XXIII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	NOMBRE RELATIF Eosinophiles	NOMBRE RELATIF Pseudoéosinophiles	NOMBRE RELATIF Lymphocytes	NOMBRE RELATIF Grands Mononucléaires	NOMBRE RELATIF Formes intermédiaires	NOMBRE ABSOLU Eosinophiles	NOMBRE ABSOLU Pseudoéosinophiles	NOMBRE ABSOLU Lymphocytes	NOMBRE ABSOLU Grands Mononucléaires	NOMBRE ABSOLU Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 1/IV	1.30	2380	38.7	1058	103	6.8	7100	2.5	46.2	36	7.3	8	177	3281	2556	518	568	
	6.20		38.6	1057	105	6.9	8600	2.7	50.6	33.4	7.3	6	232	4352	2873	627	516	
	6.30																	2.5 c.c. de sérum antistreptococcique
	7.45						8000	2	50	34	6.6	7.4	160	4000	2720	528	592	
2	9.15	2295	38.8	1058	98	6.5	16300	1.3	66	25.3	4	3.4	211	10758	4124	653	554	
	2.10			1056	98	6.5	10600	0.4	74.0	16.4	5.6	3.6	43	7844	1738	593	382	
3	2	2265	38.8	1056	106	7.1	9500	1.0	65.0	25	6	3	95	6175	2375	570	285	
4	2.15	2330	39.0	1056	103	7.1	7900	2.0	42.5	47.5	4	4	158	3357	3753	316	316	

TABLEAU XXIV.

Date	Heure	Poids	Température	Nombre total des leucocytes	REMARQUES.
1902.					
5/IV	1.45	1890	38.9	8600	
6	12.48	1900	38.8	9700	
	1.10				3.5 c.c. de sérum antistreptoc.
	1.11			10200	
	1.25			10600	
	1.55			23300	
	2.45			13700	
	3.15			12100	
	6.30		38.8	16400	
7	9.17	1950	39.2	17000	
	1.48			15100	
8	1.30	1920	38.8	17900	
9	1.50	1990	38.7	12700	
11	2.30	1920	38.6	9800	

TABLEAU XXV.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	NOMBRE RELATIF Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	NOMBRE ABSOLU Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 5/IV	12.55	2530	38.6	1053	106	7.2	12800	0.8	53.9	39.4	4.0	1.9	103	6899	5043	512	243	
6	1	2410	38.5	1054	107	7.2	13300	0.5	54.5	39.5	4.5	1.0	67	7248	5253	598	134	
	1.30																	4 c.c. de sérum antistreptococcique
	2			1055	106	7.3	12200	1.0	60.0	33.0	3.5	2.5	122	7320	4026	427	305	
	6.08		38.7	1054	106	6.0	18700	0.6	69.3	25.0	2.3	2.8	112	12959	4675	430	524	
7	1.30	2470	39.1	1053	100	6.9	17100	—	59.3	32.0	5.5	3	—	10174	5472	941	513	
8	1.50	2535	39.0	1054	105	7.4	11800	—	57.5	35.0	3.5	4	—	6785	4130	413	472	
9	1.55	2455	38.9	1054	104	7.3	12500	1.1	55	37.2	4.4	2.3	137	6875	4650	550	288	

TABLEAU XXVI.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 10/IV	12	1934	38.8	1055	102	7.6	12400	1.5	57.4	29.2	5.0	6.9	186	7118	3621	620	855	
	6		38.9	1054	103	7.5	11800	1.2	56.8	28.7	6.5	6.8	142	6702	3387	767	802	
11	1	1940	38.9	1055	101	7.5	13000	1.6	58.4	26.8	5.6	7.6	208	7592	3484	728	988	
	1.15																	5 c.c. de sérum antistreptococcique
	2.45			1055	102	7.4	11600	1.8	55.8	28.1	5.4	8.9	209	6473	3260	626	1032	
	6.45		38.9	1055	100	7.1	18100	0.8	70.0	21.6	4.0	3.6	145	12670	3910	724	651	
12	1	1870	39.2	1057	104	7.2	13500	—	73.2	20.4	2.4	4	—	9882	2754	324	540	
13	7.25	1900	39.0	1056	102	7.5	11400	0.7	64.8	25.3	4.1	5.1	80	7387	2884	467	582	

TABLEAU XXVII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 15/IV	10.15	2038	39.1	1056	99	7.7	8700	1.8	42.2	40.5	7.6	7.9	157	3671	3523	661	688	
	7.30		38.9	1055	97	7.6	9600	2	40 6	43.0	7.0	7.4	192	3898	4128	672	710	
16	1.15	2045	38.6	1055	96	7.6	9000	2.4	39.0	45.2	6.2	7.2	216	3510	4068	558	646	
	1.45																	10 c.c. de sérum antistreptoc.
	2.45			1054	96	7.1	8400	1.7	37.2	46.6	8.3	6.2	143	3126	3914	697	520	
	7		38.7	1052	96	7.3	12000	2.3	66.1	21.6	5.4	4.6	276	7932	2592	648	552	
17	1.15	2015	39.1	1054	97	7.1	14400	—	62.4	28.4	4.0	5.2	—	8986	4090	576	748	
	6.40						16700	—	71.2	21.2	2.4	5.2	—	11890	3540	402	868	
18	12	1995	38.9	1052	97	7.3	10600	0.5	54.5	37.1	3.1	4.8	53	5777	3932	329	509	
19	1.30	2090	38.6	1052	94	7.7	8600	1.5	48.1	38.8	5.2	6.4	129	4137	3337	447	550	

TABLEAU XXVIII.

1902. 20/IV	1.30	2730	38.6	1053	95	7.8	12500	1.1	44.4	47.5	3.4	3.6	137	5550	5938	425	450	4 c.c. de sérum anti-streptoc. chauffé.
21	12.50	2690	38.6	1053	95	7.5	13700	1.4	46	45.6	3.2	3.8	192	6302	6247	438	521	
	2.45																	
	7		38.7	1055	90	6.5	22700	0.6	61.6	32	3.8	3.0	136	13983	7264	636	681	
22	1.20	2715	38.7	1054	96	7.1	16200	0.8	52.9	39.3	3.4	3.6	130	8570	6367	550	583	
23	1.30	2775	38.8	1053	94	7.0	14200	0.5	50	43.4	2.1	4	71	7100	6163	298	568	
24	1.45	2755	39.0	1052	93	7.4	13500	—	47.2	44.8	4.1	3.9	—	6372	6048	554	526	
26							12300											

TABLEAU XXIX.

1902. 23/IV	1.15	2035	38.8	1053	100	9.5	10000	0.7	43.7	46.3	3.1	6.2	70	4370	4630	310	620	2 c.c. de sérum de cheval normal.
	1.50																	
	2.40						12000											
	6.45		39.1	1053	90	8.6	17200	0.5	66.9	25.0	3.2	4.4	86	11507	4300	550	757	
24	2	1935	39.2	1055	95	9.0	19600	—	64.7	25.3	5.3	4.7	—	12681	4959	1039	921	
25	1.20	1868	39.3	1055	98	9.2	11800	1.0	49.3	41.2	2.9	5.6	118	5817	4862	342	661	
26							10700											

TABLEAU XXX.

1902. 26/IV	2	1820	39.1	1055	95	8.3	11500	—	48.5	43.5	4.5	3.5	—	5577	5003	517	403	4 c.c. de sérum normal de cheval.
27	12.40	1832	38.9	1054	96	8.2	12500	—	46.3	43.9	5.8	4	—	5788	5487	725	500	
	1																	
	2.15					8.3	12400											
	7		39.0	1054	86	7.4	25100	0.5	63.5	26.5	5	4.5	125	15938	6652	1256	1129	
28	12.45	1828	39.2	1055	92	8.2	19300	0.3	54.5	35.0	6.2	4.0	58	10518	6755	1197	772	
29	1.40	1870	39.2	1054	95	8.1	13900	1.0	50.1	40.5	5.2	3.2	139	6965	5629	722	445	
30	1.45	1838	39.3	1054	94	8.3	12200	0.8	50	41.5	4.1	3.6	98	6100	5063	500	439	
1/V							11300											

Bibliographie.

(1) BAGINSKI A. : *Die Diphterie.* Nothnagels' Handbuch der spec. Pathol. und Therap. 1897.

(2) BILLINGS J. S. : *The blood corpuscles in diphteria with especial reference to the effect produced upon them by the antitoxin of diphteria.* Medical Record, New-York, 1896, 25 April.

(3) BRIUSGIN : *La toxicité du sérum antidiphtérique pour les oiseaux et les animaux.* Wracz, 1895, N° 37 (en russe).

(4) BOUTIAGIN P. B. : *Les modifications du sang chez les chevaux, immunisés contre la diphtérie.* Thèse de Tomsk. 1901, (en russe).

(5) DECROLY : *Action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives intern. de pharmacod., 1898.

(6) EWING JAMES : *The leucocytosis of diphteria under the influence of serum therapie.* New-York Med. Journal. 1895.

(7) J. FILÉ : *La leucocitosi nella infezione difterica con speciale riguardo alla sieroterapia.* Lo sperimentale 1896.

(8) GABRITSCHEWSKY G. : *Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique.* Ann. de l'Institut Pasteur, 1894, n° 10.

(9) HAZE : *Les modifications du sang diphtérique sous l'influence du sérum antidiphtérique.* Thèse de St-Petersbourg, 1898 (en russe).

(10) GOUNDOBIN N. P. : *La valeur clinique de la leucocytose dans la diphtérie.* Bol. Gazet. Botk. 1897, (en russe).

(11) KARLINSKI : *Beeinflust das Diphterie Heilserum irgend wie den Stoffweschel im gesunden Organismus.* Wien. med. Woch., 1895.

(12) KOSOROTOFF : *Les modifications du sang et de quelques organes chez les lapins après l'injection du sérum antidiphtérique.* Wiest. Obsz. Gigien. i Sud. Med. 1895 (en russe).

(13) POIX GASTON : *Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique.* Paris, 1896.

(14) ROGER et JOSUÉ : *Influence des injections souscutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse.* Comp. Rendu de la Soc. de Biol., 1894, n° 14.

(15) SCHLESINGER E. : *Die Leucocytose bei Diphterie.* Archiv f. Kinderheilk. 1896, Bd. XIX.

(16) SWICRZEWSKI L. : *Influence des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Thèse de Varsovie. 1900 (en russe).

(17) VLAJEFF : *Du traitement de la diphtérie par le sérum carbolisé et non carbolisé.* Woen. Med. Zur. 1896.

(18) ZAGARI e CALABRESE : *Ricerche cliniche esperimentali sulla tossina e antitossina diffteritica.* La Riforma Medica. 1896.

Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino diretto dal
Prof. F. A. Foderá.

Funzione antidotica dell'Ossigeno

Ricerche sperimentali

DI

F. A. FODERÁ, E G. MEI GENTILUCCI,
Prof. di Materia Medica. Studente di Medicina.

Le ricerche che presentiamo oggi sono la continuazione di quelle che uno di noi ha già pubblicato in due note, la prima del luglio 1903, la seconda del gennaio di quest' anno (1), alle quali rimandiamo per le considerazioni di indole generale che le hanno motivate.

Desiderosi di attenerci per ora alla semplice esposizione dei fatti osservati, aggiungeremo pochi commenti, nel caso che ci appariranno necessarî alla completa intelligenza dei risultati sperimentali; solo quando le osservazioni si saranno sufficientemente moltiplicate uno di noi si crederà autorizzato a raccoglierle in unico insieme, nella speranza che potranno portare un modesto contributo in un ordine di indagini di cui è evidente l'interesse biologico e forse anche pratico.

In questa nota ci occupiamo esclusivamente dell'influenza della respirazione in ambiente di ossigeno sul decorso e sull'esito di taluni avvelenamenti.

(1) F. A. Foderá : *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fas. 7 e *Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini.* Atti della R. Accademia delle Scienze mediche di Palermo, 1904, seduta del 30 gennaio; Archives internationales de Pharmacodynamie, vol. XIII, fas. 1 et 2, pag. 25.

Le sostanze che abbiamo preso in esame sono la stricnina ed il fenato di sodio. Le esperienze sono state fatte sui conigli.

Gli animali venivano tenuti sotto una grande campana, a perfetta tenuta, nel cui interno, a livello del suolo, si faceva arrivare, attraverso una valvola del Müller, ossigeno puro da un grande gassometro; l'apertura superiore della campana veniva posta in comunicazione con un'altra valvola del Müller. Si regolava l'accesso del gas in modo da avere un'attiva ventilazione, così che dalla valvola espiratoria fuoruscisse una corrente ricchissima di ossigeno; l'*optimum* desiderato si raggiungeva con un consumo di ossigeno di 15 litri all'ora.

Stricnina.

L'influenza dell'ossigeno nell'avvelenamento da stricnina aveva formato da molto tempo soggetto di studio da parte di varî osservatori, i quali però erano giunti a risultati discordi. La letteratura sull'argomento trovasi minutamente esposta nel lavoro di Osterwald (1), al quale perciò rimandiamo.

L'Osterwald riprese nel 1900 questi studî nel laboratorio di Gottinga, per consiglio del Prof. Jacobj, sperimentando sui topi, sui polli e sulle cavie. Per le ragioni che egli espone, e sulle quali sarebbe superfluo di insistere, egli compì sulle cavie la maggior parte delle sue ricerche, e trovò che in questi animali si può, mediante l'ossigeno, rendere tollerabili dosi di stricnina di molto superiori alle letali.

Avendo uno di noi dimostrato già nei precedenti lavori che nell'azione degli ossidanti nell'avvelenamento stricnico non può tenersi conto soltanto dell'attività del mezzo ossidante, ma che deve prendersi in molta considerazione anche la suscettibilità delle diverse specie animali di fronte al veleno, abbiamo creduto necessario di ripetere anzitutto sui conigli le esperienze di Osterwald. Sarebbe stato nostro desiderio di estendere le ricerche ai cani, ma abbiamo dovuto per ora rinunziarvi, per mancanza di adatti mezzi.

Esperienza I.

Coniglio di kgr. 1,075.

8.55. Si pone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno e lo si tiene fino alle ore 17.

17. Iniezione ipodermica di gr. 0,00065 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr., cioè la dose minima letale). Appena fatta l'iniezione si rimette il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

---

(1) *Ueber den Einfluss der Sauerstoffathmung auf die Strychninwirkung*. (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., Bd. 44, S. 451).

17.22. L'animale, che fino a questo momento se ne è stato tranquillo, vien preso improvvisamente da un forte accesso di tetano, cui ne seguono molti altri di varia intensità e durata. Il periodo delle convulsioni generali dura fino alle 18.5; da questo momento in poi l'animale si va sempre più rimettendo.

18.50. Il coniglio è completamente rimesso, si muove liberamente e mangia l'erba posta sotto la campana; battendo su questa fortemente, non sussulta neanche. Lo si toglie dall'atmosfera di ossigeno e si lascia libero per la stanza.

La mattina del giorno successivo il coniglio si mostra sempre perfettamente normale, e così si mantiene nei giorni seguenti.

Esperienza II.

Coniglio di kgr. 1,450.

8.30 Si colloca l'animale nell'atmosfera di ossigeno e lo si tiene fino alle 16.30.

16.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,00087 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr. di peso). Subito compiuta l'iniezione si rimette il coniglio sotto la campana.

16.53. Primo accesso di tetano, seguito a varî intervalli da altri più o meno intensi.

17.31. Non si osservano più convulsioni generali; l'animale tiene la sua posizione ordinaria e sta tranquillamente immobile. Battendo anche leggermente sulla campana il coniglio subito sussulta, ma non vien preso più da tetano.

18.15. L'animale è molto più rimesso; non presenta più scosse muscolari spontanee, ma solo dietro stimoli, e di leggera intensità. Mangia anche con appetito l'erba posta sotto la campana.

19. Il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale. Lo si toglie dall'atmosfera di ossigeno e si lascia libero per la stanza.

Esperienza III

Coniglio di kgr. 1,670.

11.40. Si pone l'animale nell'atmosfera di ossigeno e ve lo si mantiene fino alle 18 40.

18.40. Iniezione ipodermica di nitrato di stricnina gr. 0,0015 (gr. 0,0009 per kgr. di peso) Si rimette subito dopo il coniglio sotto la campana.

19.3. Improvviso violentissimo accesso di tetano. Il periodo di intense convulsioni generali, interrotte da pause di breve durata, va fino alle ore 19.12, nel qual momento il coniglio comincia a far tentativi per rimettersi in piedi, senza però riuscirvi. Di quando in quando presenta più o meno intense scosse muscolari, ha respiro ansante. Ad ogni stimolo sussulta violentemente.

19.20. Il coniglio riesce a riprendere la sua posizione ordinaria; ha respiro più calmo. Le scosse convulsive perdurano, ma di minore intensità e più distanzate.

19.55. L'animale mostrasi quasi ristabilito : lo si toglie dalla campana e lo si può agevolmente maneggiare senza che dia altro segno che di una leggera iperestesia. Lo si lascia libero per la stanza.

La mattina del giorno dopo il coniglio si dimostra in condizioni del tutto fisiologiche, e così nei giorni seguenti.

Esperienza IV.

Coniglio di kgr. 0,947.

9. Si pone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno, e ve lo si tiene fino alle 16 30.

16.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,00086 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. di peso). Appena compiuta l'iniezione si rimette il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

16.54. L'animale non ha mostrato fin qui che un leggero intirizzimento degli arti. Si batte un colpetto sulla campana e tosto il coniglio sussulta con violenza, e immediatamente dopo cade in tetano. Gli accessi si ripetono a varî intervalli; durante questi l'animale resta a giacere sul fianco, con respirazione ansante. Il periodo delle convulsioni generali, che si vanno però sempre più attenuando, si protrae fino alle 17.18.

17.20. L'animale comincia a far dei tentativi per rialzarsi, e giunge a mettersi in piedi. Resta così immobile, evitando ogni movimento; di quando in quando sussulta anche spontaneamente.

17.48. Il coniglio è molto più rimesso. Si muove con una certa franchezza, e mangia l'erba posta sotto la campana; solo dietro forti stimoli ha delle scosse muscolari.

18.15. Non si riesce a provocare più scosse convulsive. Si toglie il coniglio dall'ambiente di ossigeno, e lo si lascia libero per la stanza. Saltella come un animale del tutto normale ed accorre avidamente al cibo offertogli.

Nel giorno successivo e nei seguenti perdura lo stato perfettamente fisiologico.

Esperienza V.

Coniglio di kgr. 1,570.

10.10. Si pone l'animale in atmosfera di ossigeno e ve lo si tiene fino alle ore 18.10.

18.10. Iniezione ipodermica di nitrato di stricnina gr. 0,0019 (gr. 0,0012 per kgr. di peso). Immediatamente dopo praticata l'iniezione si rimette il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

18.20. Primo accesso di tetano, cui ne seguono molti altri, finchè alle

19.23. si ha la morte dell'animale.

Esperienza VI.

Coniglio di kgr. 1,360.

9.20. Si mette l'animale in atmosfera di ossigeno e ve lo si mantiene fino alle 17.20.

17.20. Iniezione ipodermica di gr. 0,0016 di nitrato di stricnina (gr. 0,0012 per kgr. di peso); subito fatta l'iniezione si ripone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

17.31. Primo accesso di tetano, seguito da molti altri ad intervalli più o meno brevi. Il periodo convulsivo si protrae fino alle

18.3, ora in cui l'animale muore.

Come si rileva dai protocolli delle esperienze, i conigli venivano tenuti per molte ore (7—8 ore) in atmosfera di ossigeno puro prima della somministrazione del veleno; vi erano rimessi subito dopo fatta la iniezione e mantenuti fino a quando non si erano visibilmente dissipati i fenomeni tossici.

In tali condizioni con la dose minima letale (corrispondente a gr. 0,0006 per kgr. del corpo) somministrata per iniezione ipodermica non soltanto non si avvera la morte, ma l'avvelenamento, benchè si manifesti con i suoi caratteri tipici, ha un decorso molto breve, ottenendosi abbastanza rapidamente il ritorno al normale.

Elevando la dose ad una volta e mezzo la letale (gr. 0,0009 per kgr. del corpo) si ha pure il completo ristabilimento, anche qui in tempo breve. Con la dose doppia della letale (gr. 0,0012 per kgr.) si ha invece costantemente la morte, ma in un tempo maggiore dell'ordinario; si ottiene cioè un ritardo nel decorso dell'avvelenamento, pur non riuscendosi a salvare gli animali.

Nel modo con cui sono state condotte le esperienze fin qui esposte, se appare manifesta la benefica influenza dell'ossigeno nell'avvelenamento stricnico, non si rileva però quanta parte si debba attribuire alla possibile azione preventiva, e quanta a quella curativa propriamente detta.

È noto oramai, in ispecie per le ricerche fatte dal ROSENTHAL nell'Istituto fisiologico di Erlangen, che aumentando l'introduzione di ossigeno l'organismo ne assume una certa quantità, che non viene utilizzata immediatamente in un processo esotermico di ossidazione, ma sibbene rimane immagazzinata in forma disponibile. E poichè si tratta di quantità che superano di molto quelle che l'emoglobina può fissare anche nelle condizioni migliori, deve ammettersi che l'ossigeno contragga nel protoplasma dei tessuti una combinazione (ossigeno intracellulare) dalla quale possa essere ceduto al bisogno(1). Nel caso nostro dunque interessava vedere quanta parte nel fenomeno dovesse attribuirsi all'ossidazione della stricnina per opera dell'ossigeno già immagazzinato, e quanta invece all'ossidazione determinata man mano dall'ossigeno introdotto durante l'avvelenamento. L'accertamento poi di una azione benefica da parte dell'ossigeno introdotto precedentemente, costituisce, a nostro credere, una sicura riprova delle deduzioni così interessanti cui è giunto il ROSENTHAL nel lavoro dinanzi citato.

Abbiamo quindi variate le nostre ricerche iniettando ad alcuni conigli il veleno, e ponendoli solo consecutivamente in atmosfera di ossigeno. In tal caso gli effetti debbono ascriversi all'azione diretta dell'ossigeno che viene introdotto, mentre resta esclusa l'azione che potrebbe derivare dall'ossigeno intracellulare.

Cominciamo col riferire le esperienze relative.

Esperienza VII.

Coniglio di kgr. 1,127.

14,51. Iniezione ipodermica di gr. 0,00068 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr. del corpo). Immediatamente dopo fatta la iniezione si pone il coniglio in atmosfera di ossigeno.

(1) HIS-ENGELMANN : Archiv f. anat. und Physiol.; Physiol. Abth. 1902. (Due comunicazioni del ROSENTHAL.)

15.5. Nel muoversi il coniglio mostra già evidente irrigidimento degli arti; la respirazione è accelerata.

15.8. Primo accesso di tetano, seguito tosto da un secondo di intensità pressochè uguale; il coniglio resta a giacere sul fianco con respiro fortemente ansante.

15.10. Nuovo accesso di tetano.

15.12. Il coniglio tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce; presenta respiro ansante, scosse convulsive più o meno intense, che si ripetono ad intervalli variabili.

15.15. Nei tentativi reiterati che fa per alzarsi è preso da un nuovo accesso tetanico, ma di intensità minore e di durata più breve dei precedenti.

15.21. Il coniglio si rimette in piedi; ha respiro celere, ma non veramente affannoso; va in giro sotto la campana annasando, con movimenti un po' rigidi. Da questo momento in poi il miglioramento si va sempre più accentuando.

16.15. Lo si toglie dalla campana: mostra ancora un po' di rigidità degli arti nel muoversi; sussulta se eccitato.

Esperienza VIII.

Coniglio di kgr. 1,005.

13.20. Iniezione ipodermica di gr. 0,0006 di nitrato di stricnina; subito dopo si colloca l'animale in atmosfera di ossigeno.

13.36. Evidenti segni di stricnismo.

13.40. Primo accesso di tetano, cui ne seguono altri a brevi intervalli, di varia intensità e durata. Il coniglio giace sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

13.53. L'animale tenta reiteratamente di alzarsi, senza però riuscirvi; in uno di questi tentativi è preso da un nuovo accesso di tetano, che però non raggiunge l'intensità dei precedenti ed ha anche una durata più breve.

13.57. Il coniglio presenta di quando in quando forti scosse, ma non più tetano; giace sempre sul fianco, ma tiene la testa sollevata e ripete spesso i tentativi per rimettersi in piedi. La respirazione é sempre accelerata, ma non più affannosa.

13.59. Si rialza; tiene gli arti anteriori distesi e come puntellati al suolo; ha ancora qualche scossa.

14.3. L'animale riesce, con qualche stento, a leccarsi le zampe e passarle sulla faccia. Da questo momento le condizioni del coniglio vanno migliorando rapidamente.

15. Si toglie l'animale dalla campana; mostra ancora una leggera iperestesia.

Esperienza IX.

Coniglio di kgr. 1,354.

16.10. Iniezione ipodermica di gr. 0,0012 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. di peso). Appena terminata l'iniezione si mette il coniglio in atmosfera di ossigeno.

16.21. Segni evidenti di stricnismo.

16.28. Primo accesso di tetano intenso e prolungato, cui ne segue subito dopo un secondo.

16.30. Nuovi accessi ripetentisi a brevi intervalli: durante questi il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

16.34. L'animale solleva un po' la testa; parrebbe quasi che volesse rimettersi, ma subito dopo ricade in preda a nuovi accessi di tetano, e dopo uno di questi alle

16.37 muore.

Esperienza X.

Coniglio di kgr. 1,070.

16.50. Iniezione ipodermica di gr. 0,00097 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. del corpo); immediatamente dopo si pone l'animale in atmosfera di ossigeno.

17.2. Improvviso accesso di tetano, e tosto dopo un secondo. Il coniglio resta a giacere sul fianco con respiro fortemente affannoso e a brevi intervalli presenta forti scosse convulsive.

17.5. Nuovo fortissimo accesso tetanico; superato questo il coniglio rimane come sfinito e dopo pochi minuti, alle

17.8 muore.

Dalle esperienze esposte si rileva subito che facendo precedere la iniezione di stricnina, e ponendo poi gli animali in ambiente di ossigeno, si riesce a salvare la vita solo con la dose minima letale, mentre con quella di 0,0009 del sale alcaloideo per kgr. del peso si ha costantemente la morte. Sorge inoltre che i conigli non si rimettono in ugual tempo così completamente come nell'altro caso. Dunque se deve affermarsi che l'ossigeno, pervenendo come tale nell'organismo per la via del respiro, esercita un'azione curativa efficace nell'avvelenamento stricnico, non può d'altra parte sconoscersi l'importanza che ha nel fenomeno l'ossigeno intracellulare.

Tentammo anche di dimostrare direttamente l'azione dell'ossigeno previamente immagazzinato, tenendo cioè gli animali per 7—8 ore in ambiente di ossigeno, iniettando poi la stricnina e lasciandoli in seguito nell'atmosfera ordinaria. Dobbiamo però avvertire che non ci riuscì in tal modo di salvare costantemente gli animali, anche con la dose minima letale; più spesso anzi i conigli soccombettero all'avvelenamento. Riteniamo perciò inutile riferire le esperienze fatte.

Questo esito spesso negativo non infirma però la conclusione già da noi tratta sull'attività dell'ossigeno intracellulare. Le esperienze della prima serie, in rapporto con quelle della seconda, ne sono una prova evidente. D'altra parte è da riflettere che nel caso della stricnina ci troviamo di fronte ad un veleno di effetto rapidissimo, la cui azione si svolge tumultuariamente, per cui è da supporre che manchi spesso il tempo necessario all'attivazione dell'ossigeno immagazzinato. Vedremo infatti che nel caso dell'avvelenamento da fenolo si riesce a porre nettamente in evidenza la benefica azione dell'ossigeno precedentemente fissato dai tessuti.

Fenolo.

Il comportamento del fenolo verso gli ossidanti è stato studiato ampiamente dal punto di vista chimico. Così trattando il fenolo con

soluzione di camaleonte si forma p-difenolo (Dionin), molto acido ossalico ed un po' di acido salicilico (Henriques)(1).

Nell'ossidazione con camaleonte in soluzione alcalina si formano acido tartrico inattivo e anidride carbonica (Döbner (2). È nota anche l'influenza del perossido di idrogeno, del triossido di cromo, etc

Studiando sul potere antidotico del permanganato di potassio, uno di noi ebbe a constatare che questo è un antidoto diretto efficacissimo del fenolo. Nei conigli si rendono completamente inattive dosi di fenato sodico superiori di molto alle letali (gr. 0,80—1 e più per kgr.) somministrando subito dopo e per la stessa via di introduzione una dose di permanganato una volta e mezzo in peso di quella di fenato. Con una dose di gr. 0,80 di fenato per kgr. seguita dalla somministrazione di ugual quantità di permanganato potassico, si osservano fatti di leggero avvelenamento fenolico, da cui però l'animale ben presto si rimette.

Si cercò pure di vedere se il permanganato possa considerarsi come un controveleno fisiologico del fenolo(3), ma non fu possibile di estendere le ricerche in questo senso, poichè con una quantità di permanganato doppia di quella di fenato non si consegue alcun effetto utile, e d'altra parte non si possono spingere ancora le dosi dell'ossidante, chè diventerebbero di per sè stesse nocive(4).

In base a tali fatti appariva perfettamente giustificata l'idea di provare l'influenza della respirazione in ambiente di ossigeno sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da fenolo.

In queste ricerche ci siamo serviti del fenato di sodio secco (Merck), somministrandolo per iniezione ipodermica in soluzione acquosa del 10 % Concordemente ai dati del Prof. Bufalini(5) abbiamo, con molte

---

(1) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. **21**, 1620.

(2) Ibid. **24**, 1755.

(3) Veggasi per il significato da dare a questo termine la nota nel lavoro sulla *Funzione antidotica dei persolfati e percarbonati alcalini.*

(4) Le esperienze che ho sommariamente riferite vennero fatte dopo la pubblicazione del lavoro sul permanganato, e però sono rimaste inedite (Foderà).

(5) Il chiarissimo Prof. Bufalini dimostrò che la persodina modifica profondamente la tossicità del fenolo. Adoperando il fenato di sodio in soluzione del 10 % per via ipodermica, trovò che mediante la persodina i conigli possono sopportare dosi eccessive di fenolo, talora senza neanche presentare fatti notevoli di avvelenamento (*Fenolo e persodina,* Clinica moderna, anno IX, n° 35).

I risultati delle esperienze di uno di noi col permanganato di potassio, e quelli delle ricerche odierne sull'ossigeno, confermano pienamente i dati del Prof. Bufalini; quanto al meccanismo dell'azione antidotica, nel nostro caso non può mettersi in dubbio che si tratti di un fatto di ossidazione.

esperienze preventive, trovato che con la dose di gr. 0,60 per kgr. iniettata ipodermicamente si ha sempre la morte nei conigli, in un tempo variabile dalle 8 alle 20 ore. Con 0,70 per kgr. la morte si ha in 3—7 ore, e solo raramente in tempo maggiore; con 0,80 per kgr. l'avvelenamento ha d'ordinario un decorso più rapido.

Anche per il fenato di sodio abbiamo cominciato sottoponendo prima per molte ore i conigli all'influenza dell'ossigeno, iniettando poi il farmaco e ricollocando gli animali per un certo tempo nell'ambiente di ossigeno.

Ecco i protocolli delle esperienze eseguite.

Esperienza XI.

Coniglio di kgr. 1,286.

Viene tenuto in atmosfera di ossigeno dalle 9.45 alle 17.45, ora in cui si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0,77 di fenato sodico in soluzione al 10 % (gr. 0,60 per kgr.). Subito dopo si rimette l'animale sotto la campana, e ve lo si tiene per altre 3 ore.

Durante questo tempo il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale.

Tolto dall'atmosfera di ossigeno mostrasi vivace come di consueto, ed accorre avidamente al cibo offertogli. Ugualmente sano si dimostra nei giorni consecutivi.

Esperienza XII.

Coniglio di kgr. 1,220.

Lo si tiene in atmosfera di ossigeno dalle 9.5 alle 17.5, ora in cui si iniettano ipodermicamente gr. 0,855 di fenatò di sodio in soluzione del 10 % (gr. 0,70 per kgr.) Tosto praticata l'iniezione si rimette l'animale nell'ambiente di ossigeno, e lo si fa stare fino alle 20.

Tranne qualche segno di leggera sofferenza locale nei primi momenti che seguono alla iniezione, il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale.

Posto fuori dalla campana saltella per la stanza, ed accorre al cibo offertogli, che mangia avidamente. Nei giorni successivi all'esperienza appare sempre del tutto normale.

Esperienza XIII.

Coniglio di kgr. 0,935.

Vien posto in atmosfera di ossigeno alle 7.40 e tenuto senza interruzione fino alle 16.40. In questo momento lo si trae fuori dalla campana, e si iniettano gr. 0,75 di fenato di sodio in soluzione al 10 % (gr. 0,80 per kgr.). Subito dopo si rimette il coniglio nell'ossigeno e vi si mantiene fino alle 19.

Tranne qualche cenno di sofferenza locale nei primi momenti, l'animale si dimostra in condizioni perfettamente fisiologiche per tutta la giornata, e tale si mantiene nei giorni seguenti.

Dalle esperienze riferite sorge pertanto che non solo una dose letale di fenato sodico, ma anche dosi abbastanza maggiori, vengono tollerate dagli animali tenuti in ambiente di ossigeno senza che questi accennino al menomo segno di avvelenamento fenolico.

Si sarebbe potuto seguire passo passo il fenomeno, per vedere fin dove

si spinga tale refrattarietà, ma confessiamo di non averlo fatto per ragioni di indole economica. In un coniglio però provammo una dose triplice della letale, e ottenemmo la morte, in un periodo di tempo maggiore di quello che sarebbe occorso, in uguali condizioni, per un coniglio tenuto nell'ambiente ordinario. Ecco il protocollo della esperienza cui accenniamo:

Esperienza XIV.

Coniglio di kgr. 1.

Si tiene l'animale in ambiente di ossigeno dalle 9.25 alle 16.55.

16.57. Iniezione ipodermica di gr. 1,80 di fenato sodico in soluzione al 10 % (dose triplice della letale). Subito fatta l'iniezione si ricolloca il coniglio nell'ambiente di ossigeno.

17.20. Cominciano i fenomeni caratteristici dell'avvelenamento fenolico (tremolio generale, qualche scossa convulsiva; di quando in quando l'animale emette delle grida).

17.45. Più intensi i fatti di avvelenamento: l'animale sta col ventre poggiato a terra, e tiene il muso puntellato contro la parete della campana, quasi come per averne appoggio.

Le condizioni si vanno facendo di mano in mano più gravi.

19.50. Il coniglio giace sul fianco; perdura intenso il tremolio generale e le scosse convulsive sono più frequenti di prima. La respirazione è molto superficiale.

19.54. Il coniglio grida ripetutamente; ha forti convulsioni generali e dopo circa 2 minuti muore.

Dimostrata dunque per il fenolo l'azione efficacissima dell'ossigeno, interessava anche qui accertare se e quanta parte abbiano nel fenomeno l'azione curativa propriamente detta e l'azione preventiva.

Riferiamo anzitutto talune esperienze nelle quali i conigli venivano prima iniettati col fenato di sodio, e subito dopo posti in ambiente di ossigeno.

Esperienza XV.

Coniglio di kgr. 1,500.

15.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,90 di fenato sodico in soluzione al 10 % (gr. 0,60 per kgr. di peso). Appena compiuta l'iniezione, durante la quale il coniglio dà segni di sofferenza, si pone l'animale in atmosfera di ossigeno, e ve lo si mantiene fino alle ore 19.

In tutto questo tempo, tranne una certa agitazione nei primi momenti, evidentemente dipendente dalla sofferenza locale, il coniglio non mostra alcun fatto di intossicazione. Così pure esso appare normale nei giorni consecutivi.

Esperienza XVI.

Coniglio di kgr. 1,250.

10.20. Si inietta per il cellulare sottocutaneo gr. 1 di fenato sodico in c.c. 10 di acqua (gr. 0,80 per kgr. di peso). Appena compita l'iniezione si pone il coniglio in ambiente di ossigeno.

10.50. Comincia un po' di tremolio generale. L'animale se ne sta immobile, anche quando si batte sulla campana per cercare di spaventarlo.
11.20. Le condizioni sono andate migliorando; il coniglio fa di quando in quando dei movimenti, pur presentando ancora, ma meno intenso, il tremito generale.
12. L'animale appare rimesso. Lo si lascia ancora sotto la campana fino alle 13.20, e poi lo si pone in libertà.

Per tutto il resto della giornata il coniglio non presenta altri fatti di avvelenamento; nei giorni consecutivi si dimostra normale.

Più interessante era per noi porre direttamente in evidenza l'influenza dell'ossigeno intracellulare, profittando di un veleno ad azione piuttosto lenta, quale è appunto il fenolo. In queste condizioni infatti era da prevedere che vi fosse tutto il tempo necessario all'attivazione dell'ossigeno intracellulare, a differenza di quanto notammo per il caso dell'avvelenamento stricnico.

Le esperienze hanno risposto pienamente alle nostre previsioni : ne riportiamo due, in una delle quali si adoperò la dose minima letale, nell'altra una dose più grande.

Esperienza XVII.

Coniglio di kgr. 1,482.

L'animale vien tenuto in atmosfera di ossigeno dalle 10 alle 18, ora in cui si pratica l'iniezione ipodermica di gr. 0,89 di fenato sodico in soluzione del 10 °/o (gr. 0,60 per kgr. di peso).

Tranne qualche accenno di sofferenza locale, il coniglio non mostra alcun segno di avvelenamento fenolico per tutta la giornata dell'esperienza e nelle successive.

Esperienza XVIII.

Coniglio di kgr. 1,600.

Lo si tiene in ambiente di ossigeno dalle 9.30 alle 17.30. Tolto allora il coniglio dalla campana, gli si inietta per via ipodermica gr. 1,28 di fenato sodico in soluzione del 10 °/o (gr. 0,80 per kgr. di animale).

Nessun fatto di avvelenamento fenolico. Il coniglio è sempre in ottime condizioni nei giorni seguenti.

Nessun dubbio quindi può sorgere sulla grande efficacia dell'ossigeno intracellulare. Anche qui sarebbe stato desiderabile di seguire il fenomeno in tutte le sue modalità, ciò che non ci fu possibile, come sopra abbiamo osservato.

In tutte queste nostre esperieanze bbiamo tenuto lungamente gli animali in atmosfera di ossigeno : cominciammo a farlo per metterci nelle condizioni medesime in cui si era posto l'Osterwald nel suo lavoro, e continuammo per avere sempre risultati perfettamente paragonabili.

Ci sarebbe da vedere se sia poi veramente necessario prolungar tanto il soggiorno degli animali nell'ambiente di ossigeno. In altre parole : in quale momento comincia a realizzarsi l'immagazzinamento di ossigeno, in qual momento questo raggiunge l'*optimum?* Il quesito merita di essere studiato nei suoi particolari.

Parimenti è interessante di conoscere se e come varii l'azione antidotica dell'ossigeno col variare della pressione di questo gas(1), e se l'impiego dell'ozono possa dare, in opportune condizioni, effetti migliori. Uno di noi tornerà quanto prima su questi studii.

Maggio 1904.

(1) Sugli effetti dell'ossigeno compresso nell'avvelenamento per ossido di carbonio sono interessantissime le ricerche del Prof. A. Mosso, già citate in altro lavoro, e sulle quali avremo opportunità di fermarci quanto prima.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie de l'Université de Budapest
Directeur : Professeur Á. de Bókay.

Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons

PAR

LE Dr ZOLTÁN DE VÁMOSSY,
Privat-docent de Pharmacodynamie et adjoint de l'Institut de Pharmacodynamie de Budapest.

Si l'on envisage le foie au point de vue de sa situation anatomique, on remarque que cette glande, riche en vaisseaux capillaires et pourvue d'une double circulation, se trouve interposée sur le trajet de la circulation veineuse qui charrie vers elle les matériaux résorbés dans le tractus intestinal. Si l'on considère d'autre part, le volume considérable que cet organe présente, et qui est loin d'être en rapport direct avec la quantité relativement minime de bile qu'il sécrète, on est amené à penser qu'il est doué encore d'autre fonction que ses fonctions glycogénique et biliaire. En effet, c'est précisément en considérant sa situation anatomique, que l'on peut se rendre compte du rôle important de filtration qu'il joue vis-à-vis des matériaux venant de l'intestin.

Considéré donc, à ce point de vue de la position qu'il occupe, on comprend dès lors, qu'il soit doué de la faculté d'emmagasiner les poisons circulant éventuellement au sein de l'organisme, et qu'il puisse exercer une certaine influence sur la rapidité d'action des poisons, introduits dans l'économie soit per os, soit en injection.

Ce furent les experts chimistes, qui les premiers eurent l'attention attirée sur cette propriété, et qui depuis longtemps déjà savaient, qu'au cours des empoisonnements on trouvait constamment le foie saturé de

composés toxiques, et que par là c'était un organe qui se prêtait excessivement bien aux analyses chimiques.

Il est vrai, que pour ce qui concerne la mesure dans laquelle le foie peut contenir le poison, cela dépend en très grande partie de sa richesse en sang. Il y a même à ce sujet de récentes observations, qui n'attribuent aux cellules hépatiques aucun pouvoir de rétention vis-à-vis des poisons de nature alcaloïdique, et qui affirment que la quantité de poison que renferme le foie est en raison directe de la quantité de sang y contenue.

Pour déterminer ce pouvoir, les physiologistes ont institué des expériences surtout avec le fer, afin de démontrer s'il était possible au foie d'emmagasiner celui-ci à l'état organique ou inorganique, alors qu'il était introduit dans l'organisme soit sous forme médicamenteuse, soit mêlé aux aliments. Aussi nul doute n'est possible en ce qui concerne les expériences instituées par KUNKEL (1), WOLTERING (2), HALL (3), MARFORI et SCHMIEDEBERG (4).

Aprés le fer, ce sont les autres métaux lourds, qui sont retenus par le foie et sont éliminés ordinairement par la muqueuse intestinale; mais aussi avec la bile dans laquelle ces métaux furent retrouvés, quoique en très petite quantité. La rétention a lieu non seulement quand les métaux sont résorbés par le tractus digestif, mais aussi quand ils sont administrés en injection souscutanée ou intraveineuse. C'est ce qui fut constaté pour le mercure (LUDVIG) (5), pour le cuivre (ELLENBERG et HOFMEISTER) (6) et pour le manganèse (CAHN) (7).

La preuve la plus évidente est qu'on a trouvé plusieurs fois des métaux lourds dans la constitution des calculs formés par la bile, provenant non seulement du fer, mais aussi du cuivre, du manganèse, du zinc, de l'arsenic, de l'antimoine et du mercure (8).

Le fait que les poisons accumulés dans le foie sont transportés par la bile aux intestins peut rendre douteux, au premier abord, le rôle défenseur du foie. Mais en raison de cette élimination par la bile, laquelle s'écoule très lentement, il ne se trouve jamais dans l'intestin qu'une très petite quantité de poison qui n'est plus nuisible du tout, et qui ne peut plus compromettre l'action protectrice du foie.

Quant aux différentes manières d'emmagasinement des poisons on peut admettre deux hypothèses. La première suppose, que les substances albuminoïdes des cellules hépatiques exercent une action chimique sur les poisons circulants, les transformant ainsi en combinaisons organiques, cessant d'être dangereuses pour l'organisme. Ainsi les métaux lourds, qui sont de si forts poisons à l'état libre, deviennent inoffensifs en combinaison

organique, où un atome du métal se trouve immédiatement en connection avec un atome de carbone.

Dans notre organisme il existe plusieurs grammes de fer sous forme d'hémoglobine. Une très petite fraction de cette quantité de fer pourrait suffir à causer un empoisonnement mortel, si au lieu d être de l'hémoglobine circulant dans le sang c'était un des sels doubles (solubles) de fer.

L'insolubilité des combinaisons organo-métalliques peut bien nous expliquer le fait étonnant, qu'elles ne sont plus dangereuses pour l'organisme; et c'est même la cause probable de leur emmagasinement dans le foie.

Mais il existe une seconde hypothèse au sujet de la rétention des poisons, surtout des poisons insolubles qui arrivent dans la circulation à l'état finement divisé. Cette hypothèse repose sur la phagocytose.

Les phagocytes englobent ces corpuscules solides dans le sang, plus tard ils quittent les vaisseaux, se détruisent, et les poisons qu'ils ont enfermés arrivent aux tissus environnants. Cela fut constaté par les expériences de PONFICK (9), HOFFMANN et LANGERHAUS (10), ARNOLD (11), RUTIMAYER (12) et SIEBEL (13). Ce dernier observa que l'endothèle des vaisseaux capillaires du foie peut retenir par adhésion des éléments corpusculaires en grande quantité; par exemple, du vermillon injecté dans le sang, sans que la lumière des artères soit oblitérée, et par ce moyen celui-ci arrive dans les tissus du foie. Le foie et la rate sont les points de raliement les plus importants pour les leucocytes contenant du poison; on en a aussi trouvé quelques-uns dans les reins.

Il est très vraisemblable qu'outre cette action mécanique les phagocytes puissent aussi défendre l'organisme contre les poisons solubles, et cela par la nucléine contenue dans le noyau. C'est STASSANO (14) qui a démontré, que les nucléines se combinent très facilement à certains métaux (argent), métalloïdes (arsenic), alcaloïdes (strychnine) et même à quelques toxalbumines (ricine, tétanatoxine). En suivant ces expériences, on ne peut s'empêcher de formuler une conclusion hypothétique, il est vrai, mais assez vraisemblable; c'est d'admettre la possibilité que les sérums, ces armes les plus puissantes dont dispose la médecine moderne, doivent leurs grands effets, au moins partiellement, à la leucocytose dont leur application est suivie.

Le pouvoir que possède le foie d'emmagasiner le poison, a été démontré de nos jours, non seulement pour les métaux, les alcaloïdes des combinaisons aliphatiques et aromatiques, mais aussi pour les poisons très intenses, obtenus par les procédés bactériologiques, c'est-à-dire les toxines.

Il fut constaté par CAMARA PESTANA (15) que de l'extrait de foie des

animaux tués par la tétanotoxine, administré à des grenouilles, les rend tétaniques à un haut degré.

Le foie retient, d'après G. H. ROGER (16) la toxine de la viande putride, d'après LEGRY la typhotoxine, et d'après CHARRIN la toxine des bacilles pyocyaniques.

L'ouvrage de LAUTENBACH (17) (1877) mérite toute notre attention à ce sujet. Il nous fait connaître, que si l'on jette une ligature sur la veine porte, juste à l'endroit où celle-ci entre dans le foie, l'animal meurt au bout d'un laps de temps variant d'une demie heure à quatre heures, sans aucune convulsion, comme dans un état comateux.

D'après LAUTENBACH cette mort serait causée par les diverses toxines formées soit dans les intestins, soit dans les veines intestinales, tandis que ces poisons inconnus sont normalement détruits, ou du moins éliminés par le foie. L'opération susdite rend impossible la destruction et l'élimination des toxines, et celles-ci résorbées plongent les animaux dans un état comateux. C'est cet état qui a été appelé par l'auteur : *coma hépatique.*

L'auteur a pu constater l'état toxique du sang de la veine porte, car dans ces expériences il a réussi à tuer des grenouilles à l'aide de ce sang, tandis que le sang d'un chien normal n'exerçait aucune influence. Toutefois il n'est pas parvenu à isoler le poison, car rien qu'en chauffant légèrement ce sang au bain marie, on le rendait inactif.

Nous ne pouvons considérer comme démonstratives les expériences de LAUTENBACH, car la ligature de la veine porte, occasionne à elle seule chez l'animal un si grand trouble circulatoire, qu'elle peut facilement déterminer la mort.

Nous ne croyons donc pas, que dans ce cas, l'exclusion du foie soit la cause de la mort, d'autant plus, que chez les chiens opérés récemment à l'aide de la fistule de ECK, on a remarqué, que de tels poisons n'entrent point par les intestins dans le sang de la veine porte, et encore moins s'y forment-ils. Les chiens opérés après l'exclusion totale du foie, se portent fort bien, à condition que la circulation ne soit pas troublée.

Les expériences les plus intéressantes sont celles instituées par QUEIROLO (18) qui a opéré 16 chiens. L'un d'eux a vécu 32 heures, l'autre 34 heures, tandis que deux autres ont survécu 6 mois. De ces quatre animaux aucun n'a manifesté le moindre trouble ressemblant aux phénomènes de *coma hepatique,* l'autopsie a démontré chaque fois la complète réussite de l'opération.

QUEIROLO ne partage pas l'opinion de LAUTENBACH, en ce qui concerne la destruction des poisons par le foie. Il partage plutôt l'opinion de STICK,

qui dit, que l'épithèle intestinale aurait la tâche de détruire ou de retenir les matières toxiques formées dans l'intestin.

De Bielka (19) nous rend compte des mêmes résultats obtenus avec un chien opéré, qui fut observé pendant 20 jours, malheureusement au bout de ce temps l'animal disparut.

Pour nous convaincre, que le sang veineux des intestins, contient des matières toxiques, nous avons institué les expériences suivantes :

Expérience I.

Lapin de 1700 gr. Ligature sur la veine porte; vingt minutes après nous prenons de cette veine tout le sang possible que nous défibrinons et filtrons sur de la ouate; le filtrage donne 15 c.c., nous lavons ensuite cette ouate à l'aide de 5 c.c. d'eau salée. Nous injectons alors lentement ces 20 c.c. de sang définibré et filtré pendant 10 minutes dans la veine jugulaire d'un lapin de 800 gr., après avoir laissé couler le sang d'une artère crurale, jusqu'à ce que l'animal commence à être pris de convulsions anémiques. Il ne se manifesta aucun effet toxique. Au contraire, l'infusion sembla avoir exercé une influence favorable sur l'animal, qui vécut encore pendant plusieurs jours dans un état tout à fait normal.

Nous avons encore répété à deux reprises la même expérience avec le même succès, *ce qui nous permet de considérer comme impossible, que le sang de la veine porte soit d'un effet toxique pour un animal de même espèce.*

Roger a obtenu absolument les mêmes résultats que nous, il avait déjà constaté, que pour un kilogr. de lapin, 25,4 c.c. de sang de chien constituent la dose mortelle minimale. Il a ensuite constaté, que cette dose reste la même dans le cas, où nous prenons le sang de la veine porte du chien, alors que celle-ci est liée.

Après une étude des ouvrages qui ont paru à ce sujet, ce qui nous semble très intéressant, c'est la question suivante qui n'est point encore élucidée. Premièrement, y a-t-il un certain rapport entre le pouvoir de rétention du foie vis-à-vis des poisons et entre l'état physiologique de celui-ci? Deuxièmement, comment procède cet organe pour fixer les poisons, et quelles sont les matières chimiques des cellules du foie, qui entrent en jeu pour fixer ceux-ci? Pour pouvoir répondre à cette dernière question, nous avons besoin de faire connaître brièvement la chimie physiologique des cellules hépatiques, parce que cela forme la base de ce présent mémoire.

Le nombre est très restreint de ceux, qui se sont occupés jusqu'à présent de la chimie des cellules du foie. Les ouvrages de Plósz et de Haliburton sont, pour ainsi dire, les seuls qui ont traité cette question.

Voici comment procède Plósz (20) pour déterminer la nature chimique des éléments du foie :

1° Cet auteur effectue d'abord le lavage de foies fraichement extirpés, en remplaçant le sang de cet organe par de l'eau qu'il y fait circuler artificiellement. Au bout d'une demie heure à trois heures de lavage, l'eau qui s'écoule par la veine hépatique, après avoir passé par les voies biliaires et les vaisseaux lymphatiques est déjà décolorée. Après cette phase de la manipulation, on ne constate plus aucune trace de sang, même au bout d'une à deux heures. Le glycogène et le sucre sont également éliminés, du moins leur présence n'a pu être décelée dans les foies lavés. Ce n'est que dans les foies très riches en glycogène, que celui-ci persiste, mais il ne peut résister à un lavage de huit à dix heures, alors il est tout à fait éliminé. Les eaux de lavage entraînent également avec elles les substances albuminoïdes solubles.

Ce lavage terminé, le foie est coupé en tous petits fragments qui sont passés au travers d'un linge fin; de cette façon on obtient des cellules tout à fait intactes.

Sur ces cellules on verse alors une solution de NaCl à 0,75 gr. °/o, de façon à ce que le liquide dépasse d'environ un pouce le niveau de cette masse hépatique. Au bout de quelques instants, on décante et on filtre. Le filtrat est neutre ou légèrement acide, il contient :

A) *Une albumine coagulable à une température de 45°C,* contenue aussi dans le liquide de lavage. Cette substance se laisse digérer sans laisser de résidu, et elle présente les mêmes réactions que l'albumine des muscles de KÜHNE.

B) *Une combinaison d'albumine et de nucléine, coagulable à 70°C.* Après digestion, cette substance laisse un résidu insoluble dans les acides, mais soluble dans les alcalins, contenant du soufre et du phosphore. On peut en séparer la nucléine, en faisant bouillir pendant un certain temps au bain marie, la partie coagulée à 70 °/o avec de l'acide acétique dilué. L'albumine se dissout, tandis que ce n'est point le cas pour la nucléine. (Ce procédé est toutefois moins bon que la digestion.)

Cette combinaison renferme donc une substance albuminoïde et de la nucléine, et cette dernière est semblable à la nucléine découverte par MISCHER dans le noyau des cellules de pus.

2° L'auteur traite ensuite la masse de cellules hépatiques, isolées de cette manière, par une solution de NaCl à 10 °/o, et ainsi il obtient une albumine coagulable à 75°C. Cette albumine peut être séparée en diluant considérablement la solution, ou bien au contraire, en le concentrant davantage.

L'acide chlorhydrique la précipite et la transforme en albumine acide. On peut la faire digérer sans résidu.

Ce corps peut donc être rangé parmi les globulines et peut-être est-il semblable à la myosine, au point de vue de son origine.

3° Les cellules extraites de cette façon sont alors traitées à l'acide chlorhydrique à 0,4 — 10 %, dans lequel il passe encore beaucoup d'albumine. On peut encore séparer l'albumine par Na_2CO_3, mais alors cette solution contient aussi des nucléines, qui se précipitent quand on la neutralise par HCl. C'est donc la nucléine à l'état libre dont il y est la question.

Il est aussi plus facile de l'obtenir sans l'albumine par la digestion.

L'albumine qui n'a pas été dissoute dans les solutions de NaCl à 0,75 % et 10 % et qui se trouve dans les cellules fixées aux nucléines est insoluble dans l'eau. Elle n'est pas soluble non plus dans une solution de sels neutres et ne se dissout que difficilement dans des acides froids étendus ainsi que dans des solutions de carbonate de soude ou de potasse. La solution se fait facilement dans des acides chauds très dilués et dans l'hydroxyde de Na bouillant.

Après solution cette albumine se comporte comme l'alcali-albumine, mais pas absolument de la même façon.

Suivant Plósz cette albumine donne exactement les mêmes réactions que l'albumine coagulée.

Plósz s'est également servi dans ses expériences de cellules hépatiques constamment maintenues à une température de 0° pour pouvoir les conserver toutes fraiches, et dans celles-là il a également trouvé l'albumine qui se coagule à une température de 45°, la nucléo-albumine, l'albumine insoluble et la nucléine libre.

Haliburton (21), ainsi que nous le signalions plus haut, s'est aussi occupé du chimisme des substances albuminoïdes des cellules du foie. C'est à l'aide de solutions de $MgSO_4$ à 5 % et NaCl à 10 %, qu'il en a extrait les substances albuminoïdes, de même que des albumines, protéines et globulines. Il a ensuite traité ces extraits dans une proportion de 100 : 100, avec du sulfate de magnésie, ce qui a eu pour résultat de précipiter une grande partie des matières albuminoïdes. Dans le filtrat ou dans les liquides filtrés cet auteur n'a trouvé qu'une très petite quantité d'albumine coagulable à une température de 70 à 72°. Ces matières précipitées après avoir été dissoutes dans l'eau, par coagulation fractionnée, ont fourni trois substances différentes :

1° Une substance se coagulant entre 45 et 50° ; 2° une autre coagulable entre 56 et 60° ; 3° une troisième, coagulable à une température de 68 à 70°. Parmi ces matières, la deuxième est une *nucléo-albumine* et après la digestion

artificielle elle laisse un résidu contenant du phosphore. Suivant la méthode de WOOLRIDGE, cette nucléo-albumine peut être séparée des deux autres globulines. Cela se fait en ajoutant à 100 c.c. du liquide, un demi c c. d'acide acétique à 33 %, on laisse reposer, et la nucléo-albumine se précipite en flocons.

Mentionnons encore LIEBERMANN (22), qui a trouvé dans les parois de l'estomac du porc, ainsi que dans les reins et le foie de cet animal, une matière fortement acide, dont la connection intime avec l'albumine et la lécithine a été démontrée et que pour cette raison on a appelé lécit-albumine. LIEBERMANN, pour extraire cette substance du foie, procède de la façon suivante : Il lave à l'eau la pulpe hépatique finement divisée pour la débarasser de sang, il la relave encore à l'eau acidulée de HCl et finalement il la fait digérer par le suc gastrique. Il lave ensuite le reste non digéré à l'eau, l'extrait avec de l'alcool ou bien de l'éther, et le sèche in vacuum. De cette manière il obtient une poudre jaune brunâtre, qui est soluble dans la lessive de soude, et peut être de nouveau précitée par HCl.

A chaque répétition de ce traitement on peut en obtenir des acides gras et ce fait amène LIEBERMANN à cette conclusion, que dans cette matière il y a de la lécithine. D'après lui, il n'y a que de la nucléine de cette espèce dans le foie, la rate et le rein, et dans la formation de cette substance c'est la lécithine qui joue le rôle le plus important, se combinant d'une façon intime avec l'albumine (= lécithalbumine). Celle-ci ne peut pas en être séparée complètement, même par digestion. Cette substance est insoluble dans l'eau, ainsi que dans les acides dilués, dans l'alcool et l'éther. Elle rend également acide l'eau où elle se trouve mélangée, par conséquent il s'en dissout des traces, ou bien elle donne à l'eau, en se décomposant, un produit acide comme la lécithine. Dans une solution de soude chauffée à ébulition cette matière est presque complètement soluble, mais après elle ne peut être filtrée que fortement étendue d'eau. Elle est riche en phosphore et soufre.

Bouillie avec de l'alcool pendant 3 à 4 heures, elle se décompose. Après l'évaporation de l'alcool, il reste une matière granuleuse et cireuse, qui n'est autre qu'une lécithine. La poudre insoluble dans l'alcool et qui aurait subi un lavage pendant des journées, est une albuminoïde soluble dans le soude, et précipitable de nouveau par un acide, elle présente la réaction xanthoprotéique et la réaction ADAMKIEWITZ; elle contient du S-N- et P-.

PLÓSZ a donc trouvé dans les cellules du foie *une albuminoïde coagulable* à 45°C. Ainsi qu'une *nucléo-albumine* coagulant à 70°, dont l'extraction s'est affectuée à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 %. Il décrit ensuite une

globuline qui peut être extraite à l'aide d'une solution de NaCl à 10 °/o, mentionnant finalement une *albumine qui ne peut être extraite que difficilement, et qui ne peut être bien séparée des nucléines que par digestion.*

HALIBURTON ne trouve que des traces d'*albumine* coagulable à 70°, mais par contre il décrit deux *globulines* coagulables à 45° et à 70°; ainsi qu'une *nucléo-albumine* coagulable à 60°.

Enfin la découverte de LIEBERMANN se rapporte aux *nucléines* qui ne sont pas digérées pendant la digestion artificielle des cellules du foie et qui d'après lui sont composées de *lécithine* et d'*albumine* à l'état d'une combinaison très fixe.

Désirant pousser les choses plus loin, nous avons nous même institué des expériences sur plusieurs foies, suivant la méthode indiquée par PLÓSZ. Nous avons commencé l'extraction par une solution de NaCl à 0,7 °/o et nous nous en sommes servi *jusqu'à ce qu'à l'extraction de quelques albuminoides.* Nous avons empêché la putréfaction du foie par la poudre de thymol, ayant soin en même temps de la tenir à une température assez basse. D'après nos expériences dans ces circonstances, on ne peut plus extraire des cellules hépatiques des matières albuminoïdes, pas même avec une solution de NaCl à 10 °/o, si la première extraction a été poussée jusqu'à ce que le liquide extrait ne s'est pas troublé par ébulition, et qu'il ne donne pas un précipité remarquable par addition de cyanure de fer. L'extrait ainsi obtenu du volume d'environ un à deux litres, a toujours été séparé avec soin du sédiment en le décantant au siphon, puis filtré. Ce filtrat était laiteux, opalin et transparent. De ce liquide il était possible de séparer presque toute la matière albuminoïde à l'aide du sulfate de magnésie, et dans le filtrat l'albumine ne s'y trouvait plus qu'en quantité tout à fait insignifiante (HALIBURTON). Donc, les matières albuminoïdes des cellules de foie se comportent de la même façon que les globulines. En ajoutant à cet extrait filtré, pour suivre en cela la méthode de WOOLRIDGE, un peu d'acide acétique, celui-ci s'est troublé fortement et au bout de 10 à 12 heures, un sédiment blanc d'un ou deux pouces se précipitait au fond du vase. Comme il a été trouvé par la digestion, c'était une nucléo-albumine, qui composait les parties principales des cellules de foie. Les albumines (en petite quantité) et les globulines sont restées en solution.

Faisons remarquer à présent, que les nucléo-albumines ne se sont pas toujours bien séparées; il est même arrivé quelques fois, que chez nos animaux empoisonnés, cette séparation ne consistait qu'en quelques flocons. Dans ces cas, nous avons ajouté à la solution, préalablement acidifiée à l'acide acétique, un peu de KOH jusqu'à ce que la séparation franche du sédiment se produisit.

Nous avons laissé reposer ensuite pendant 48 à 72 heures les cellules hépatiques, ayant subi l'extraction complète par la solution de NaCl à 0,7 %, dans 100 c.c. d'une solution 2 % de HCl additionnée avec 2 c.c. de pepsine-glycérine White à une température de 40°C. Puis nous avons filtré le mélange en versant en une fois le tout sur un filtre. Après quoi nous avons de nouveau répété ce filtrage trois fois, ayant d'abord suspendu le sédiment dans l'eau distillée, afin de pouvoir bien séparer les albumines dissoutes (peptones) des nucléines insolubles dans le suc gastrique artificiel.

Les nucléines obtenues de cette manière, solubles dans la soude, séparées par HCl et lavées à l'alcool et l'éther, se comportent comme l'a décrit LIEBERMANN.

LIEBERMANN fait mention des qualités très remarquables de la lécithalbumine obtenue par lui, et que nous considérons comme étant identique au résidu non digérable des cellules de foie (nucléines). D'après cet auteur, la lécithalbumine fixe les bases dans une forte proportion aussi bien les bases inorganiques que les bases organiques, et cela de la même façon. Dans 25 c.c. d'une solution de sulfate de cuivre, contenant 0,0763 gr. Cu O et 0,07587 gr. SO_3, additionnée de 0,2 gr. de lécithalbumine, et qu'on filtrait : on ne pouvait plus constater que 0,0666 gr. Cu O et 0,0752 SO_3. La lécithalbumine a retenu proportionnellement à son poids, 4,85 % Cu O, tandis que la rétention de SO_3 n'a été que 0,30 %.

De l'acétate de plomb il n'a été retenu que 5,5 %, du Fe_2Cl_6 5 % et du Fe SO_4 1,12 % et du $HgCl_2$ 9,3 %, ces chiffres étant proportionnels aux poids de la lécithalbumine employée. Les bases retenues sont étroitement fixées, parce qu'elles ne peuvent pas être éliminées par simple lavage. Il en est de même pour bases organiques. Si nous mélangeons une solution diluée de sulfate de quinine, fluorescente encore d'une façon assez distincte, avec de la lécithalbumine, et si nous versons de nouveau à plusieurs reprises cette solution filtrée sur le sédiment rassemblé dans le filtre, nous obtenons finalement une solution à peine fluorescente.

La strychnine est également énergiquement retenue. 0,05 gr. de strychnine dissous dans 100 c.c. d'eau et filtrés avec 2 gr. d'albumine-lécithine en répétant plusieurs fois la filtration, nous obtenons une solution tellement diluée qu'on peut à peine provoquer la réaction au bichromate du potassium.

Nous avons examiné ce pouvoir de rétention vis-à-vis de la morphine en solution aqueuse à 1 ‰. Celle-ci a encore provoqué une réaction positive avec le Fe_2Cl_6, ce qui n'a cependant pas eu lieu après le filtrage.

Pour ce qui concerne la digitaline, la rétention est très insignifiante.

La lécithalbumine est capable aussi de fixer et de retenir des substances albuminoïdes.

Nous reviendrons aux expériences faites par LIEBERMANN à l'aide de la lécithalbumine, en traitant des expériences faites par rapport à la rétention des alcaloïdes, alors que nous mêmes nous avons établi de semblables recherches.

Pour être complet, mentionnons encore en ce qui concerne la littérature de la question qui nous occupe, les deux ouvrages de SLOWTZOFF (23), qui ont paru pendant que ce présent mémoire était en préparation, traitant ce même sujet au même point de vue que nous nous sommes placé.

C'est ce qui nous amène à faire remarquer, que déjà une année avant la publication de ces travaux précités, nous avions de notre côté adopté le même plan et la même orientation en poursuivant nos recherches à l'aide du Hg et du Cu.

Dans son premier ouvrage, SLOWTZOFF divise le foie en trois parties d'après les expériences de PLÓSZ : 1° une fraction d'*albumine* dont l'extraction se fait à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 °/₀; 2° une fraction des *globulines,* dont l'extraction s'obtient par une solution de NaCl à 10 °/₀, ou bien par une solution de chlorure d'ammoniaque à 6 °/₀, et 3° une fraction constituée par la substance insoluble restante, appelée *stroma*.

Voici les remarques, que nous avons à faire valoir, pour ce qui regarde cette division, en nous basant sur nos expériences dont il est parlé plus haut : La partie extraite à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 °/₀ ne peut pas être appelée de droit une fraction d'albumine, parce que la quantité qu'elle contient de cette matière est très minime. Elle est au contraire composée en plus grande partie de globulines. La deuxième fraction, appelée globuline, est à notre sens identique à la première, non seulement à cause de ce qui vient d'être dit, mais encore pour l'excellente raison que nous sommes arrivés à la limite de la possibilité d'extraction à l'aide de la solution de NaCl 0,7 °/₀; on ne peut du reste plus extraire ni avec la solution 10 °/₀ de sel ordinaire ni avec la solution de NH_4Cl. SLOWTZOFF traite ce point assez légèrement en disant : « l'extraction a été continuée, *tant que l'albumine n'était plus soluble*. Le résidu a ensuite été extrait par une solution de NH_4Cl à 6 °/₀, ou bien par une solution de sel ordinaire à 10 °/₀ ». Nous avons en toute circonstance fait usage de la solution de sel ordinaire à 0,7 °/₀, tant qu'elle a pu extraire de l'albumine de manière à ce que l'extrait se troublât en le chauffant. *Après cela nous n'avons pu obtenir des extraits plus considérables d'albumine, même avec des solutions plus concentrées de* NaCl.

C'est pour cette raison que nous adoptons une autre classification que celle de SLOWTZOFF, voici celle que nous proposons :

1° *Une partie d'albumine-globuline.* La pulpe hépatique doit être extraite à plusieurs reprises par une solution de sel ordinaire à 0,7 %, l'extrait filtré doit être additionné pour chaque 100 c.c. de 1/2 c.c. d'acide acétique à 33 %. D'après ce procédé nous obtenons au bout de 10 à 12 heures un sédiment composé des nucléo-albumines, duquel nous séparons le liquide par filtration. Ce liquide filtré compose la partie composée.

2° *Fraction des nucléo-albumines*, constituant un sédiment séparé de la façon indiquée ci-dessus de l'extrait de sel ordinaire à 0,7 % additionné d'acide acétique. Quelques fois, quand nous en avons reconnu la nécessité, nous avons divisé cette partie en deux autres par digestion à la pepsine.

3° *Une partie d'albumine insoluble.* Nous plaçons la pulpe hépatique d'où l'extraction a été faite complètement, dans 100 c.c. d'une solution d'acide chlorhydrique à 2,5 % additionnée de 2 c.c. de pepsine-glycérine WHITE, pendant 2—3 jours dans une étuve humide à 40°C, en la remuant souvent. La digestion achevée, cette fraction est composée par le liquide filtré et a été nommée *fraction des peptones.*

4° *Partie des nucléines.* Celle-ci est composée par le reste qui n'est pas digéré.

Emmagasinement des différents métaux, et leur localisation dans le foie.

CUIVRE.

Le cuivre a beaucoup de tendance à se déposer dans l'organisme. La preuve en est, que chez l'homme le foie, les muscles et les reins, ne sont jamais exempts de cuivre, et cette partie minime, qu'on pourrait appeler les *traces normales* de cuivre des organes, se compose des insignifiantes quantités qui pénètrent dans notre organisme par les aliments et les boissons.

Les analyses de MILLON (24) sont très intéressantes, il a pu décéler dans 1000 gr. de sang coagulé 0,083 gr. Cu + Pb, dans 1000 gr. de sérum 0,003 gr. Cu + Pb. MELSENS n'a pas trouvé de Cu ni dans le sang humaine ni dans celui des animaux

BECHAMP a analysé, au point de vue du Cu, le foie de 29 personnes mortes dans différentes affections. Il en a trouvé en 15 cas; en 3 cas le résultat fut douteux, et pour 61 cas il obtint un résultat négatif; sur 9 essais faits sur le sang, 6 présentèrent un résultat positif.

Cet auteur a apporté les soins les plus minutieux au cours de ses analyses en ce qui concernait l'eau distillée et les appareils dont il se servait, se mettant même à l'abri des poussières de l'air.

OLDING et DUPRÉ ont pu constater dans le foie de l'homme au cours de diverses analyses les chiffres suivants : 0,0023 gr., 0,0019 gr., 0,031 gr., et 0,0382 gr. de cuivre. Ils font mention aussi de foie d'animaux, mais dans ceux-ci la quantité de cuivre trouvée a été moins importante.

OTTO a trouvé du cuivre dans chaque aliment et dans chaque boisson. On peut conclure de là, que ce métal se trouve ordinairement dans notre organisme et qu'il en fait régulièrement partie.

Nous avons examiné le foie de plusieurs lapins normaux, ou ayant succombé à la suite d'autres expériences, afin d'y rechercher les traces de cuivre, mais ce n'est que dans deux cas, que nous avons obtenu une quantité capable d'être dosée : 1° dans un foie de 110 gr. 0,0002 gr. de Cu, 2° dans un foie de 87 gr. 0,00025 gr. de Cu.

Dans la grande majorité des cas, les résultats étaient absolument négatifs.

En première ligne, nous avons dirigé nos recherches vers la possibilité de trouver un procédé favorable, pour mettre en contact les cellules hépatiques encore vivantes, avec du sang contenant du cuivre.

Nous avons, tout d'abord, dû choisir une solution de cuivre ne présentant pas une action précipitante sur l'albumine, ne détruisant pas les globules rouges du sang, ne causant pas des coagulums dans le sang, et n'exerçant aucune influence destructive sur les cellules de foie.

Nous avons, à cet effet, d'abord essayé l'albuminate de cuivre préparé suivant la méthode de SCHMIEDEBERG (25). Cependant au cours de quelques expériences, nous nous sommes assuré qu'on ne peut pas bien conserver cette solution. Il s'en précipite toujours une certaine quantité de sulfure de cuivre et cela nécessite d'en faire à chaque instant le dosage.

Nous avons donc eu recours à l'antimoniate double de soude et de cuivre, dont se servent HARNACK (26) et BÓKAY (27). Nous avons été très satisfait de la conservation de cette solution, à condition qu'elle soit bien préparée et à l'abri de la lumière. Ce n'est qu'au bout d'un ou deux mois qu'on constate sur les parois du vase une couche de cuivre réduit.

Pour décider ci cette préparation se comporte de la même façon, vis-à-vis des cellules hépatiques et du sang, comme l'albuminate de cuivre, nous avons fait en des circonstances identiques des expériences comparatives dont nous en citons deux ici.

Expérience I.

Une canule est fixée dans la veine porte d'un lapin de 1170 gr., les veines pancreatico-duodénales, les veines de l'estomac et le ductus thoracicus étant liés. Nous avons ensuite fait couler par le foie pendant 30 minutes, 10 c.c. du sel double de cuivre, dissous dans 300 c.c. d'une solution physiologique de NaCl. La veine hépatique est coupée pour que le sang puisse s'écouler du foie. L'animal succombe bientôt, et le foie lavé pendant 30 minutes avec une solution alcaline de NaCl, est quelque peu gorgé de liquide, mais exempt de sang. Le poids était 84 gr., à l'état sec, il pesait 18,620 gr.

Dans 10 c.c. de sel double de cuivre il fut trouvé		Cu = 0,0418
Dans le foie il fut trouvé		Cu = 0,0053
	Emmagasiné	Cu = 12,9 %

Pour la partie sèche pesant 18,620 gr. il y avait 12.9 % de rétention.

Expérience II.

Une canule est fixée dans la veine porte d'un lapin de 1455 gr., la veine hépatique est coupée. Nous laissons couler par le foie pendant 30 minutes 20 c.c. d'albuminate de cuivre dissout à chaud dans 500 gr. d'une solution physiologique de NaCl. Puis nous lavons le foie avec 500 c.c. de la solution de NaCl pendant 15 minutes. Le poids du foie était de 73,1 gr., le reste sec pèse 17,532 gr.

Dans 20 c.c. de la solution d'albuminate de cuivre.		Cu = 0,0370
Dans le foie.		Cu = 0,0042
	Quantité retenue.	Cu = 11,4 %

Donc la quantité de cuivre emmagasinée fut le même que dans l'expérience I, faite avec le sel double de cuivre.

C'est pourquoi dans la suite, nous nous sommes exclusivement servi de ce dernier; sa préparation étant plus facile ainsi que sa conservation.

Pour ce qui regarde les analyses, nous avons suivi la méthode recommandée par le Dr EMILE FELLETÁR, chimiste du tribunal royal hongrois. Voici cette méthode :

Nous nous sommes servi pour l'oxydation d'une quantité proportionnelle de HCl densité : 1,08 (ordinairement de 100 gr.; pour des peptones 50 gr.) et de chlorate de potasse, en plaçant les substances à oxyder dans un bain-marie. L'oxydation a parfaitement réussi, en évitant de vouloir oxyder des sédiments desséchés, et en nous servant d'une quantité suffisante de HCl, parfois 150 à 200 gr. Pour chaque 100 gr. de HCl, nous avons employé 6 gr. de chlorate de potasse. Il est plus recommandable d'ajouter les cristaux de chlorate de potasse au liquide froid, et de chauffer ensuite au bain-marie. Après avoir chassé le chlore par évaporation et attendu jusqu'à ce que le liquide redevint froid et se sédimenta suffisamment, celui-ci fut filtré, puis le sédiment fut lavé à deux reprises avec un peu d'eau et en fut séparé par filtration. Pour ce qui regarde l'oxydation du sang, de l'albumine, des globulines et des nucléo-albumines, il est

presque impossible et pas du tout recommandable de continuer le lavage jusqu'à ce que le sédiment devienne tout à fait exempt d'acide. Il est, en effet, probable que par l'oxydation des albuminoïdes il se forme des albumines acides solubles dans l'eau distillée, qui se précipitent brusquement au moment de s'écouler dans le liquide préalablement filtré, contenant des sels et une plus grande quantité de HCl.

Du reste, après oxydation, les métaux se trouvent dans le liquide sous forme de chlorures très faciles à dissoudre et à laver, de sorte qu'il est certain que l'erreur sera moins importante en n'employant pour chaque 100 gr. de substance filtrée que 60 à 70 gr. d'eau, que si le liquide est trop dilué par des lavages multiples et répétés. En employant la dite quantité d'eau (60—70 gr.) pour le lavage, le liquide filtré contiendra environ 6 % d'acide chlorhydrique, duquel le cuivre peut être complètement séparé au bout de 15 à 20 minutes à l'aide du gaz hydrogène sulfuré. Après quelques heures de repos nous recueillons le sédiment sur un filtre, nous le lavons ensuite soigneusement avec une solution aqueuse de H_2S. Puisqu'il contient encore beaucoup de substances organiques et de soufre, nous l'oxydons de nouveau dans 15 à 20 c.c. de HCl, additionné d'un gramme de chlorate de potasse, puis précipitons le cuivre avec de l'hydrogène sulfuré. Le sulfure de cuivre ainsi obtenu est relativement pur ; nous le recueillons sur un filtre, après avoir brûlé celui-ci, nous ajoutons aux cendres une goutte de HNO_3 fumant, puis on sèche soigneusement et on chauffe au rouge. On obtient ainsi du Cu O dont le poids indique la quantité de cuivre cherchée.

Au début nous avons suivi ce procédé, mais dans la suite nous eûmes des doutes au sujet de l'exactitude des résultats. Dans la plupart de nos expériences le cuivre fut précipité par électrolyse dans une capsule de platine.

De cette façon, nous avons réussi à démontrer la présence du cuivre, même dans les liquides dont quelques gouttes n'avaient plus donné de réaction visible, ni avec H_2S, ni avec le ferrocyanure, ni avec l'ammoniaque. Dans les vases en platine le cuivre se dépose si bien, et à l'état de pureté si grande, que l'on peut s'en servir de suite pour l'épreuve qualitative. Ce procédé est également maniable pour la détermination quantitative. La pesée du cuivre métallique est, en effet, facile, et se fait d'une manière précise et prompte. Voici comment nous avons obtenu le cuivre métallique : Le sulfure de cuivre obtenu, soit après la deuxième, soit après la troisième oxydation, est lavé sur un petit filtre avec une solution aqueuse d'hydrogène sulfuré, pour le débarasser complètement du chlore, il est ensuite dissous au bain-marie, dans de l'acide nitrique à 10 % dans une capsule en porcelaine. Cette solution filtrée, représentant environ 20 à 30 c.c., est alors complètement évaporée au bain-marie, après addition d'une goutte d'acide sulfurique, puis on chasse l'excès de H_2SO_4 en chauffant la capsule à nu avec précaution.

Le sulfate de cuivre qui se trouve dans le vase, ou bien l'oxyde de cuivre qui parfois aurait pu se former, est dissous par HNO_3 (HNO_3, densité 1,2 et H_2O 9 c.c.) La solution de cuivre est alors passée sur un filtre très petit être cueillie dans un vase conique en platine, d'une capacité d'environ 50 c.c. Ce vase de platine sert de pôle négatif, le pôle positif est formé par une plaque ronde en platine, plongeant dans la solution de cuivre et éloignée des bords et du fond de vases de 2 à 3 millimètres. Nous avons toujours obtenu un courant suffisant avec deux éléments Bunsen. Nous pouvions accélérer la séparation du cuivre en portant le liquide à une température de 60° à 70°C. Si cette température était dépassée, le cuivre se dissolvait et une nouvelle séparation

était rendue impossible à cause de la présence d'acide nitreux dans le liquide. Déjà après une heure la plus grande partie du cuivre était séparée. Enfin, n'arrêtant pas le courant, le vase de platine est largement lavé à l'eau distillée, après ce lavage, déshydraté à l'alcool puis séché à 100°C. Enfin on pèse rigoureusement le vase avec la couche de cuivre pur dont son intérieur est garni.

Pendant ce temps le liquide, contenant l'acide nitrique lavé, a été de nouveau évaporé à siccité, suivant la méthode indiquée plus haut, et en le soumettant à une nouvelle électrolyse, nous avons encore pu obtenir des traces de cuivre dont il fut tenu compte pour la détermination du poids total. En répétant ce procédé une troisième fois le liquide se montre régulièrement exempt de cuivre.

FRÉSÉNIUS recommande de laisser passer le courant jusqu'à ce qu'une goutte du liquide soumis à l'action de H_2S, ne se brunisse plus. Nous n'avons pu nous utiliser cette petite réaction, car déjà avant la deuxième électrolyse, où nous obtenions 0,0002 à 0,0005 gr. de cuivre, notre liquide répondait alors complètement au desideratum de FRÉSÉNIUS.

En ce qui concerne la méthode des expériences, nous en avons beaucoup essayé. Nous aurions voulu arriver à ce que les cellules du foie vinssent en contact, autant que possible avec du sang ou avec des liquides nutritifs contenant assez de métal, pour ne point avoir affaire à des quantités à peine pondérables.

En premier lieu, nous avons essayé de faire pénétrer la solution de cuivre, en laissant s'écouler celle-ci goutte à goutte par une canule de seringue de PRAVAZ introduite dans la veine porte. De cette façon la solution pouvait arriver au foie mélangée au sang, mais souvent il s'est déclaré de fortes hémorragies, c'est pourquoi nous avons choisi une canule très fine, qui était introduite dans une branche collatérale de la veine porte. Chez les lapins cela était assez difficile à réaliser; l'inconvénient principal subsistait quand même, c'est-à-dire que l'animal succombait très vite à la suite d'une intoxication générale par le métal quand la solution de cuivre avait pénétré dans le sang. On pouvait à peine le maintenir en vie pendant 20 à 25 minutes, et pendant ce court laps de temps la quantité de la solution de cuivre administrée n'était que de 12 à 15 c.c., représentant 0,04 à 0,05 gr. de cuivre. La preuve du rôle important que joue le foie est, que les lapins moins grands, n'ont pas succombé à la suite d'une injection hypodermique de 8 à 10 c.c. (0,026 à 0,033 gr. Cu) d'une solution de cuivre, tandis qu'en la leur injectant dans la veine auriculaire, ils ont succombé déjà pour une dose de 2 à 3 c.c. (0,0066 â 0,0099 gr. Cu).

Pour que le contact, au sein de la glande hépatique, entre le métal et les tissus soit le plus intime possible, nous avons d'abord débarassé le foie de son sang en le lavant à la liqueur physiologique tiède. Puis nous transfusons le sang défibriné du même animal, mêlé à une solution de

NaCl à 0,7 % gr. additionnée du sel double de cuivre, ou d'albuminate de cuivre. Toute cette manipulation était effectuée dans un appareil rempli de vapeurs d'eau à 37°.

Nous avons fait plusieurs expériences semblables, et on verra par la suite que nous avons, dans ces circonstances, obtenu les mêmes résultats pour la localisation du cuivre, que dans les conditions où ce métal arrivait au foie absolument physiologiquement, c'est-à-dire par les aliments. Cependant le nombre des transfusions effectuées sans succès fut si considérable que nous avons dû renoncer à cette méthode.

Pour en donner une idée, voici les protocoles de deux transfusions bien réussies.

Expérience III.

Dans la veine porte d'un lapin de 1420 gr. nous fixons une canule, le ductus thoracicus, ainsi que les veines gastro-duodénales étant liés. Nous commençons à laver le foie pendant que l'animal vit encore. Le foie extrait aussi vite que possible est au bout de 5 minutes débarassé de sang. Nous le plaçons ensuite dans un appareil rempli de vapeurs d'eau à la température de 37°C, le transfusant avec le sang défibriné pris de l'animal, additionné d'une solution à 0,7 % de sel ordinaire, représentant trois fois son volume. A cette solution sont ajoutés 10 c.c. d'une solution d'un sel double de cuivre. Le sang s'écoulant du foie, tombe dans un vase chauffé au bain-marie à 37°C. et doit de nouveau parcourir le foie. La transfusion dure 2 heures, pendant laquelle le liquide s'écoule du foie avec une lenteur uniforme, le foie ne se gonfle pas. Puis, pendant une demi-heure nous lavons le foie avec une solution de sel ordinaire à 0,7 % jusqu'à ce qu'il soit décoloré. Les cellules hépatiques sont passées au travers d'un linge, puis extraites d'abord par une solution à 0,7 % de sel. Les nucléo-albumines y contenues sont précipitées par l'acide acétique. Nous faisons digérer par la pepsine la pulpe hépatique extraite, et nous analysons séparément la partie non digérée (nucléines) et la partie digérée (peptones) encore séparément.

Résultats des analyses :

Dans 10 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0352 gr.
» les liquides transfusés	Cu = 0,0202 »
» les albumines-globulines	Cu = 0,0004 »
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0025 »
» les peptones	Cu = 0,0080 »
» les nucléines	Cu = néant.

En déduisant les valeurs retrouvées des 10 c.c. de la solution de cuivre nous arrivons à la quantité de cuivre qui est restée dans le lobule séché ou qui est perdu, c'est-à-dire 0,0352 — 0,031 = 0,0041 Cu. Le poids du foie après le lavage était de 86 gr.; la partie desséchée d'un lobule de 10 gr. pesée 4,25 gr.; les 76 gr. du foie transfusé auraient par conséquent donné un résidu sec de 32,25 gr. Le cuivre transfusé pèse 0,0352 gr.,

dont 0,0109 gr. furent retenus par 76 gr. de foie, les 10 gr. (petit lobule séché pour déterminer le reste sec) contenaient 0,0014 gr., soit un total de 0,0123 gr., *c'est-à-dire 34,9 % gr. du cuivre transfusé furent retenus par 36,50 gr. de foie sec pendant une transfusion de 2 heures.*

Expérience IV.

Le foie d'un lapin de 2400 gr. est soumis d'après la technique ci-dessus à une transfusion. Cette transfusion se fait avec 10 c.c. de la solution d'un sel double de cuivre pendant deux heures ; le lavage est complet au bout de 50 minutes. Le poids du foie lavé est de 70 gr., le restant desséché d'un lobule de 15 gr. est de 4,5 gr. ; et suivant la méthode précitée on manipule avec 55 gr. de foie.

Résultat des analyses :

Dans 10 c.c. de la solution de cuivre Cu = 0,0341 gr.

Dans le sang et le liquide de lavage	Cu = 0,0137	gr.
» les albumines-globulines	Cu = 0,0034	»
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0009	»
» les peptones	Cu = 0,0065	»
» les nucléines	Cu = néant	
» le foie et le sang	Cu = 0,0245	gr.

En déduisant les valeurs retrouvées du Cu contenu dans la solution du cuivre il est perdu ou resté dans le lobule découpé et desséché Cu = 0,0096 gr.

Le résidu desséché de 15 gr. de foie était de 4,5 gr., celui de 70 gr. de foie = 21 gr. Alors 55 gr. de foie (analysé) ont retenu 0,0108 gr. de cuivre. Pour le lobule de 15 gr. il faut compter encore 0,0003 gr. Ainsi il fut retenu totalement 0,0111 gr., ce qui nous donne 32,5 % des 0,0341 gr. transfusés.

Un foie normal, dont le résidu sec est de 21 gr. a donc retenu pendant une transfusion de 2 heures 32,5 % de cuivre.

Nous ne nous sommes point contenté de ces expériences, parce que nous avions des doutes sérieux concernant les conditions physiologiques dans lesquelles se trouvaient les cellules du foie pendant cette transfusion de 2 heures. Nous nous sommes rapproché le plus possible des circonstances normales, en faisant pénétrer le cuivre dans le foie par l'absorption. Il est vrai que de cette façon nous ignorions la quantité de métal passant par le foie, mais cela n'empêche d'avoir une idée précise sur le pouvoir de rétention du foie, au point de vue quantitatif.

C'est dans ce but que nous avons administré le cuivre avec les aliments, afin que ce métal arrivât en contact avec des cellules hépatiques tout à fait normales. Quant à déterminer sûrement dans quelles substances albumi-

noïdes le cuivre se retrouve, nos expériences qui suivent peuvent y répondre d'une façon exacte.

Le fait, que ces résultats sont les mêmes que ceux obtenus par la transfusion, démontre que ces transfusions ont parfaitement réussi.

Pour faire accepter aux lapins le cuivre mêlé aux aliments, nous avons fait préparer une avoine un peu spéciale. Celle-ci est mise à tremper pendant une journée dans une solution de sulfate de cuivre à 0,5 %, après quoi on la sèche. Elle convient très bien à la consommation, car les lapins le prennent de bon appétit.

Voici les protocoles de 3 expériences instituées avec cette avoine :

Expérience V.

Un lapin de 2200 gr. est nourri pendant quatre semaines à l'avoine susdite; pendant ce temps l'animal a perdu 100 gr. de son poids; son appétit était satisfaisant. Après morphinisation de l'animal, une canule est fixée dans la veine porte, permettant le lavage du foie *in situ* chez l'animal vivant. Ensuite le foie est extirpé aussi vite que possible, puis lavé à l'aide de 200 c.c. d'une solution de NaCl, ce qui a pour but d'éliminer tout le sang.

Quant au procédé employé, pour trouver le cuivre retenu, il était le même que celui exposé plus haut.

Résultats des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0010 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0006 »
» les petones	Cu = 0,0016 »
» les nucléines	Cu = néant
Total	Cu = 0,0032 gr.

Le poids du foie lavé est de 59 gr., celui du résidu sec est de 20,4 gr.

Expérience VI.

Un lapin de 2050 gr., nourri pendant huit semaines à l'avoine cuivrée; ayant depuis ce temps augmenté de 100 gr., l'appétit restant bon. Le foie fut lavé immédiatement post mortem, l'animal ayant succombé au cours de l'opération Le foie était graisseux. 25 minutes de lavage le rendirent exsangue, la quantité de la solution de NaCl employée fut de 380 c.c.

Résultats des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0016 gr.
» la partie digérée des nucléo-albumines	Cu = 0,0118 »
» la partie non digérée des nucléo-albumines	Cu = 0,0078 »
» les peptones	Cu = 0,0160 »
» les nucléines	Cu = 0,0015 »
Total	Cu = 0,0386 gr.

Le poids du foie était de 92 gr., celui du résidu sec de 38,5 gr.

Faisons remarquer que la masse digérée était difficile à filtrer et surtout le produit du lavage des nucléines, à l'eau additionnée de HCl. C'est peut-être la raison pour laquelle nous avons trouvé dans les résidus non digérés une certaine quantité de cuivre dont il a été possible de déterminer le poids.

Dans l'expérience suivante le lavage a été fait avec soin; pourtant le cuivre n'a point disparu complètement des nucléines, ce qui indique qu'il y est fixé chimiquement et si étroitement qu'il ne peut en être séparé ni par la digestion, ni par de nombreux lavages.

Expérience VII.

Un lapin de 2500 gr., nourri pendant 10 semaines à l'avoine cuivrée; pendant ce temps il a augmenté de 175 gr. Le foie se laisse laver facilement et vite. Il était légèrement graisseux. Nous le manipulons de la même façon que dans l'expérience VI.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0020 gr.
» les parties digérées des nucléo-albumines	Cu = 0,0120 »
» les parties non digérées des nucléo-albumines	Cu = 0,0003 »
» les peptones	Cu = 0,0194 »
» les nucléines	Cu = 0,0005 »
Quantité totale trouvée dans le foie	Cu = 0,0342 gr.

Le poids du foie était de 86 gr., celui du restant sec de 31,24 gr.

Ces expériences démontrent *que le cuivre, passant à travers le foie par le sang de la veine porte, est fixé par les nucléo-albumines et par les albuminoïdes des cellules du foie* (ce sont probablement aussi des nucléo-albumines) *qui sont insolubles dans la solution de* NaCl *à 0,7 °/o et à 10 °/o, et dans la solution de* NH_4Cl *à 6 °/o, mais ne deviennent solubles que pendant la digestion.*

Pendant les cours de ces expériences, et de celles instituées avec le mercure, a paru le premier ouvrage de SLOWTZOFF, et quelques mois après son deuxième, intitulé : *Ueber die Bindung des Kupfers durch die Leber.*

L'auteur, dans cet ouvrage, en arrive à cette conclusion que le cuivre est fixé par les nucléines du foie, formant une combinaison qui ne se décompose pas par une solution de soude à 2 °/o, mais par une digestion artificielle, et le cuivre peut se retrouver dans les peptones. Nous partageons cette manière de voir, à savoir que la fixation du cuivre se fait de la façon susdite, parce que nous même nous avons trouvé les plus grandes quantités de cuivre dans les peptones. Pourtant, nous ne pouvons admettre que ce ne sont que les nucléines, auxquelles le cuivre se combine, parce que le résidu des cellules du foie, insoluble dans les solutions de NaCl contient encore beaucoup d'albumine, ne devenant soluble que par la digestion artificielle. Et puisque c'est précisément pendant cette période de digestion

que la plus grande partie du cuivre se dégage, il est fort probable, que cette quantité n'est point fixée par les nucléines, mais précisément par les albumines insolubles.

Ce qui différencie les résultats des expériences de SLOWTZOFF des nôtres, c'est que cet auteur a recherché en vain le cuivre dans toute autre partie du foie; ses analyses furent négatives à ce point de vue. Nous, au contraire, dans chacune de nos expériences, nous sommes parvenus à isoler une certaine quantité de cuivre dont nous avons pu déterminer le poids.

En ce qui concerne les nucléo-albumines, la quantité du cuivre qui y était fixée était assez importante, tandis que dans les albumines et globulines et dans les restants non digérés (nucléines), cette quantité était plutôt insignifiante, surtout pour ces dernières. Nous ne pouvons considérer nos résultats comme provenant d'erreurs techniques de nos expériences : comme il s'agissait dans tous les cas d'une détermination quantitative nous y avons employé le soin le plus minutieux et les plus grandes précautions. Donc nous ne pouvions songer qu'à une chose, c'est-à-dire qu'il existait une différence dans l'organisation des expériences. Tandis que nos animaux ont été nourris pendant 4 à 10 semaines à l'avoine cuivrée, se trouvant par conséquent sous l'influence d'une intoxication chronique; les animaux de SLOWTZOFF n'ont reçu que pendant 4 à 7 jours 0,2 gr. de sulfate de cuivre, ils ont donc été sous le coup d'un empoisonnement aigu ou subaigu. Il est possible qu'au commencement le cuivre ne soit fixé qu'aux nucléines et qu'aux albumines insolubles. A ce point de vue, nous avons fait les deux expériences suivantes, d'après la méthode de SLOWTZOFF.

Expérience VIII.

Un lapin de 2300 gr. a reçu dans l'estomac, pendant 10 jours, quotidiennement 0,26 gr. de sulfate de cuivre en solution à 0,4 °/o. Au jour de l'expérience, l'animal avait augmenté de 20 gr. et présentait un bon appétit. Le lavage fut commencé alors que l'animal était encore vivant et dura 10 minutes. Il y avait 250 gr. de liquide employé. La pulpe hépatique fut extraite à l'aide d'une solution de sulfate de magnésie dans les extraits unifiés les nucléo-albumines furent précipitées en grande quantité par l'acide acétique. Le reste insoluble fut soigneusement lavé et soumis à une digestion à la pepsine. Il en résulta une solution digérée et une partie non digérée; cette dernière fut soigneusement lavée et séparée des peptones solubles y adhérant.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0015 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0026 »
» les peptones	Cu = 0,0049 »
» les nucléines	Cu = 0,0006 »
Quantité contenue dans le foie	Cu = 0,0096 gr.

Le poids du foie était de 95 grammes, celui du restant sec 32,05 grammes.

Expérience IX.

Un lapin de 1700 gr. recevait pendant 6 jours, tous les jours 0,20 gr. de sulfate de cuivre dissous dans 50 c.c. d'eau. Il atteignit jusqu'au jour de l'expérience un poids de 1870 gr. Le lavage réussit bien en 15 minutes, pendant que l'animal était encore en vie. Celui-ci fut effectué à l'aide de 350 c.c. de liqueur physiologique.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0008 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0024 »
» les peptones	Cu = 0,0058 »
» les nucléines	Cu = 0,0004 »
Quantité totale contenue dans le foie	Cu = 0,0094 gr.

Le poids du foie est de 82 gr., celui des parties desséchées 30,15 gr.

Ceci nous démontre qu'il n'y eut point d'erreur commise au cours de nos expériences. Toutes les substances albuminoïdes du foie prenaient part à la fixation du cuivre absorbé.

Nous sommes donc obligé d'en chercher la cause dans les analyses de SLOWTZOFF, et peut-être non sans raison. Il détruit les substances organiques, également avec de l'acide chlorhydrique et avec du chlorate de potasse, ou bien il les réduit en cendres tout simplement avec un mélange de soude et de salpêtre. Dans ce dernier cas, il ajoute à la solution de l'acide chlorhydrique. Il précipite le sulfure de cuivre avec du sulfhydrate d'ammoniaque, et ce n'est qu'après l'avoir laissé reposer pendant 24 heures, qu'il filtre. Cette courte description ne nous renseigne pas, s'il a employé un excès du sulfhydrate d'ammoniaque. Si c'était le cas, ce serait déjà là, la cause d'une erreur, attendu que le sulfhydrate d'ammoniaque jaune peut déjà dissoudre une quantité considérable de sulfure de cuivre, surtout après un repos de 24 heures. Cela est donc défectueux, et FRÉSÉNIUS (30), à ce sujet, recommande le filtrage immédiat et le lavage *rapide* du sulfure de cuivre à l'hydrogène sulfuré en solution aqueuse. Après l'avoir précipité et lavé, SLOWTZOFF dissout le sulfure de cuivre dans l'acide nitrique, et y ajoute une ou deux gouttes de H_2SO_4. Après l'avoir neutralisé avec une solution de soude diluée il le fait sécher, puis dissout le reste dans l'eau et examine cette solution au point de vue de son contenu en cuivre. Nous pouvons à peine croire que par la neutralisation à la soude diluée, une partie de cuivre ne se précipite pas sous forme d'hydroxyde de cuivre qui plus tard se transformant en Cu O devient insoluble dans l'eau.

Cette opération semble très peu délicate, alors qu'il ne s'agit que de traces de cuivre, même en faisant la neutralisation la plus minutieuse. Ces faits expliquent comment Slowtzoff ne trouvait le cuivre que lorsqu'il s'agissait d'une quantité considérable (0,0049—0,0058).

Mercure.

Pour ce qui regarde la répartition du mercure dans l'organisme, nous avons des données précises et nombreuses. Ce sont surtout les dermatologistes qui s'en sont occupés et c'est particulièrement dans le laboratoire de Ludwig, qu'on a fait des recherches rigoureuses sur la résorption et de l'élimination du mercure (31) (32). Cette question est traitée dans l'ouvrage d'Ullmann (33), où il démontre que les plus grandes quantités de mercure se retrouvent dans le rein, ensuite dans la rate et finalement dans le foie. Ce sont toujours des quantités assez considérables de mercure, tandis que par exemple les muscles et le cœur, qui cependant sont riches en sang, n'en contiennent que des quantités très minimes.

Dans le sang, Ullmann n'a trouvé du mercure qu'en deux cas : dans son expérience V, 0,22 gr. de mercure dans 100 gr. de sang, après un empoisonnement par le sublimé corrosif. Dans son expérience VI, après l'administration de doses médicinales, il n'a trouvé qu'une quantité à peine appréciable.

Slowtzoff (23), d'après ses expériences faites sur des chiens, prétend, qu'en cas d'empoisonnement par le sublimé, il se produit dans le foie une globuline contenant du mercure, et que celui-ci se combine avant tout aux globulines du protoplasme. Dans son expérience I il décrit sa façon de procéder, les cellules de foie triturées, sont extraites par la solution physiologique. L'extraction est continuée jusqu'à ce qu'il ne s'y trouve plus d'albumine soluble. Le liquide a ensuite été filtré, et le reste extrait à l'aide de NH_4Cl à 6 %. C'est cet extrait, ou soi-disant la globuline qui a toujours contenu le mercure. Comme nous avons eu l'occasion de le dire, jamais nous n'avons pu répéter ce mode de procéder de Slowtzoff. Nous croyons d'ailleurs qu'il a mal réussi. D'abord, les extraits de pulpe hépatique, obtenus à l'aide de la solution physiologique étaient toujours troubles et laiteux. Ce n'est qu'après les avoir laissé reposer pendant un certain temps, que nous avons pu réussir à en séparer par décantation des cellules de foie. Il est complètement impossible de filtrer le liquide susdit mêlé aux cellules du foie et même de le passer au travers d'un linge, parce qu'au bout de 3 à 5 minutes les mailles s'obstruent. On ne parvient même pas à clarifier le liquide décanté, celui-ci reste trouble malgré la filtration.

Le 4[me] et le 5[me] extrait n'étaient plus que des liquides opalescents, blanchâtres, contenant à peine des albumines. De notre côté en nous servant pour l'extraction 5[me] d'une solution de chlorhydrate d'ammoniaque nous avons chaque fois obtenu un liquide clair contenant très peu d'albumine. Donc les albumines et les globulines n'ont pu être séparées les unes des autres par ce mode d'extraction.

D'après ce qui vient d'être dit, nous sommes très étonné que SLOWTZOFF n'ait pu trouver du Hg dans ses extraits, obtenus à l'aide de la liqueur physiologique, et qu'il ait décélé la présence de celui-ci seulement dans les extraits obtenus à l'aide de la solution de NH_4Cl.

La méthode quantitative que nous avons employée était la suivante : Après oxydation à l'acide chlorhydrique et au chlorate de potasse nous avons précipité le mercure sous forme de sulfure par l'hydrogène sulfuré; afin de l'obtenir à l'état de pûreté, nous avons oxydé de nouveau ce sulfure puis précipité et cela à trois reprises différente.

Le précipité noir, ainsi obtenu, est recueilli sur un filtre, lavé à HCl, au sulfure de C en solution aqueuse, et à l'eau distillée. Puis sêché à 100°C jusqu'à ce qu'il présente un poids constant.

Cela fait, nouveau lavage à l'eau distillée, pour éliminer HCl, puis lavage, à trois ou quatre reprises différentes à l'aide d'une solution bouillante d'hyposulfite de Na afin d'entraîner le souffre qui s'y trouvait. (FRÉSÉNIUS I, p. 325.)

Enfin après un dernier lavage à l'eau distillée on le dessèche à 100° et on pèse.

C'est toujours d'après la quantité de sulfure de mercure trouvée, que nous avons évalué la teneur en mercure métallique.

Expérience I.

Lapin de 1560 gr., transfusé de la manière décrite pour les expériences faites avec le cuivre. Cette transfusion dure 2 heures et se fait avec du sang de lapin défibriné additionné de 10 c.c. d'albuminate de Hg. Pendant ce temps le foie n'augmentait pas de volume, et le sang y circulant avec une vitesse égale. Nous opérons le lavage à la liqueur physiologique en 18 minutes. Pour le reste nous opérions comme il a été décrit plus haut.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0152 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0057 »
» les peptones	Hg = 0,0071 »
» les nucléines	Hg = traces impondérables
Quantité totale trouvée dans le foie	Hg = 0,0280 gr.

Le poids du foie à l'état frais était de 86 gr. Avant la transfusion nous avions jeté une ligature sur un lobule, ce lobule pesait à l'état frais 9,5 gr. et à l'état sec 2,95 gr., d'où nous trouvons par le calcul que le poids du foie sec est de 26,7 gr. *Le foie à l'état frais pesant 86 gr., et sec 26,7 gr. a retenu pendant les 2 heures de la transfusion 37,8 °/o de mercure.*

Expérience II.

Nous transfusons le foie d'un lapin de 1650 gr. de la manière exposée ci-dessus. Le lavage se fait un peu difficilement, parce que le foie est gonflé, le liquide de lavage n'y passe que goutte à goutte. En une heure de temps, il est débarassé de sang, et le liquide s'écoulant est incolore. L'expérience est quelque peu défectueuse, mais nous tenons à en faire mention. La transfusion se fait assez bien pendant une heure et demie; mais alors de petits flocons blancs commencent à apparaître dans le sérum. Le foie se gonflant, le courant se ralentit, et nous devons recourir à une pression plus forte, malgré celle-ci le lavage s'opère très difficilement. Dans ce cas, le foie aurait retenu 61,9 °/o du Hg transfusé, soit 0,0740 gr. pendant une heure et demie.

La non réussite de cette transfusion dans ce cas est due à deux circonstances : soit que le sang transfusé fut surchauffé (en présence de ces métaux nous avons constaté un précipité fin, déjà à une température de 40°C), soit qu'avant la transfusion le foie contint encore du sang non défibriné, d'où la présence de flocons dans le liquide de transfusion. Quelquefois il est arrivé également, que vers la fin de la transfusion le foie cessait d'être diaphane, devenant presque blanc mais moins transparent comme si le protoplasme des cellules était coagulé. Nous avons du reste toujours considéré ces sortes d'expériences comme n'ayant pas réussi.

Le foie aurait toujours dû rester intact pendant ces simples phases de la transfusion si tout avait bien réussi.

Expérience III.

Le foie d'un lapin de 2100 gr. fut transfusé suivant la méthode indiquée, pendant deux heures avec 10 c.c. de sang de lapin défibriné, dilué et contenant de l'albuminate de mercure. Le lavage à l'aide d'une solution physiologique fut trés facile et terminé en 30 minutes.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines		Hg = 0,0181 gr.
»	les nucléo-albumines	Hg = 0,0035 »
»	les peptones	Hg = 0,0006 »
»	les nucléines	Hg = 0,0029 »
	Total dans le foie	Hg = 0,0251 gr.

Un petit lobule du foie a été ligaturé avant la transfusion. Le poids de celui-ci était de 11,5 gr. à l'état frais et 3,62 gr. à l'état sec. La partie

transfusée du foie pesait à l'état frais 89 gr., le résidu sec de celui-ci 28 gr. *Il a donc été retenu 34 °/o de mercure.*

Afin de nous rendre compte si la fixation du mercure se fait aussi de la même manière dans le foie de l'animal vivant, nous avons donné à trois chiens pendant un temps assez long 0,01 à 0,02 gr. de sublimé par jour mêlé à leur nourriture. Le résultait était le suivant :

Expérience IV.

Un chien de 5850 gr., consomme avec sa nourriture du 22 décembre jusqu'au 4 février, journellement 0,01 gr. de sublimé. Au jour de l'expérience, le chien pèse 7900 gr. Le lavage du foie réussit bien, sous anesthésie au chloroforme. Nous avons employé pour ce lavage 550 c.c. de liqueur physiologique. Un lobule découpé du foie pesait 15 gr. frais, et sec 4,65 gr., le poids de la partie analysée fraîche était de 175 gr., sèche elle pesait 35,33 gr. L'opération s'effectua régulièrement.

Résul.at des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0056 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0018 »
» les peptones	Hg = ne peut être pesé
» les nucléines	Hg = néant
Total	Hg = 0,0074 gr.

Expérience V.

Un chien de 5750 gr. consomme par jour avec sa nourriture du 22 décembre au 4 février 0,01 gr. de sublimé et du 4 février au 4 avril 0,02 gr. Au jour de l'expérience, c'est-à-dire que le 4 avril, le chien pèse 5800 gr. Le lavage se fit sous anesthésie avec 1250 c.c. de solution physiologique. Après une heure le foie était exsangue. Le lobule découpé pesait frais 17 gr. et sec 5,05 gr., le poids des parties manipulées à l'état frais 220 gr., de 65,35 gr. à l'état sec.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0202 gr.
» le sédiment des nucléo-albumines, recueilli sur le filtre. De plus il fut trouvé dans le pli du filtre trois petits globules de mercure pesant ensemble 0,0055 gr., après	Hg = 0,0055 gr.
les avoir séparés, nous avons les nucléo-albumines	Hg = néant
» les peptones	Hg = 0,0008 »
» les nucléines	Hg = 0,0030 »
Total	Hg = 0,0295 gr.

En examinant le foie microscopiquement, nous avons constaté la dégénérescence graisseuse et la vacuolisation des cellules.

Expérience VI.

Un chien de 8150 gr. consomme avec sa nourriture du 22 décembre au 4 février, 0,02 gr. de $HgCl_2$, du 4 février au 13 mai, 0,04 gr. de $HgCl_2$. Au jour de l'expérience, le chien pesait 7800 gr. Le lavage fait sous anesthésie ne s'effectua pas dans un lobule. Celui-ci fut découpé et desséché. Son poids, frais, était de 21 gr., sec, de 5,82 gr.; le poids du foie, frais, était de 189 gr. et sec de 52,38 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0153 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0051 »
» les peptones	Hg = 0,0021 »
» les nucléines	Hg = 0,0015 »
Total	Hg = 0,0240 gr.

Il est donc prouvé par ces expériences que le mercure est emmagasiné *surtout par les globulines des cellules du foie; mais les nucléo-albumines et les nucléines peuvent aussi contenir une quantité assez considérable de mercure.* Mais il semble que sa combinaison n'est pas très fixe, car pendant la digestion une grande partie en est dissoute par l'acide chlorhydrique, de sorte que les *peptones* contiennent aussi ordinairement du mercure.

ARSENIC.

Pour ce qui concerne la localisation de l'arsenic dans l'organisme, nous rencontrons dans la littérature des opinions très divergentes. Suivant RITTER (34 , l'arsenic s'accumule dans le foie, il a trouvé dans le foie d'un chien, à qui il avait donné pendant quatre semaines, tous les jours, 0,005 gr. d'acide arsénieux, 0,0034 gr d'arsenic sur 100 gr. de foie; tandis que 900 gr. de sang de ce même animal n'avaient même pas fourni des traces d'arsenic. SCOLOSUBOFF (35), qui a opéré suivant la méthode de GAUTIER, dans le laboratoire même de ce savant, a trouvé le plus d'arsenic dans le cerveau et dans la moelle épinière; le foie en contenait plus que les muscles. Dans les muscles il a trouvé 0,0125 gr., dans le foie 0,08217 gr., dans le cerveau 0,00885 gr., dans la moelle épinière 0,00933 gr. d'arsenic, pour 100 gr. de chacun de ces tissus.

GAUTIER (36) et STASSANO (37) veulent prouver par leurs expériences que l'arsenic est combiné aux tissus et principalement aux leucocytes par les nucléines. STASSANO dit encore qu'en général tous les poisons se combinent aux nucléines, ou aux acides des nucléines.

A. CHAPUIS (38) prétend, que l'arsenic ne se localise nulle part. Les organes d'animaux, qui ont été nourris pendant 30 jours à l'acide arsénieux (0,05 à 0,07 gr. pro die) ne se sont pas modifiés. Cet auteur n'a pu trouver l'arsenic ni dans le cerveau, ni dans la moelle épinière, ni dans les muscles,

ni dans le foie. Pendant la durée de l'expérience l'urine contint toujours beaucoup d'arsenic, et sa teneur en acide arsénieux a pu être contrôlée journellement, elle était de 0,009 à 0,012 gr.

Depuis les travaux de SCOLOSUBOFF, ce sont surtout les auteurs français qui ont très favorablement accueilli l'idée, que l'arsenic se localise dans les organes riches en lécithine. Plus tard, quand on eut découvert que l'arsenic reste très longtemps dans les os, l'hypothèse naquit, que l'acide arsénieux compense l'acide phosphorique dans les os, et peut-être aussi dans les lécithines, en les remplaçant.

Les partisans de cette théorie sont : O. CAILLOL DE PONCY et CH. LIVON, dont l'ouvrage a été présenté par BERTHELOT à l'Académie française en séance du 9 juin 1876.

Ce fut le travail de E. LUDWIG (39), qui jeta un jour nouveau sur cette question assez obscure. Cet auteur fait en même temps la critique des ouvrages de SCOLOSUBOFF, de CAILLOL DE PONCY et de LIVON, il s'est efforcé d'établir d'une façon précise la quantité d'arsenic que l'on retrouve dans l'organisme, il a réussi à le doser rigoureusement sous forme de magnésie pyro-arsenique chez des animaux ayant subi l'intoxication aigüe. Mais pour des animaux ayant subi l'intoxication chronique, les résultats n'étaient plus si précis, il parait qu'alors il fallait recourir à l'appareil de MARSCH et se borner à observer l'intensité de coloration de l'anneau.

C'est toujours le foie qui a fourni les anneaux les plus intenses, quelquefois il s'en produisait deux. Chez un chien de 10 kgr., empoisonné avec 2 gr. d'acide arsénieux, il a été trouvé dans le cerveau 0,0005 gr., dans le foie 0,0084 gr., et dans l'urine 0,006 gr., et cela sur 100 gr. de chacun de ces composés organiques. Dans un autre cas, 0,0004 gr. dans le cerveau, et 0,0053 gr. dans le foie, sur 100 grammes. Chez un homme, 100 gr. de cerveau renfermaient 0,00004 gr., la même quantité de foie 0,00338 gr , le rein 0,00515 gr. et le muscle 0,00012 gr. Les os, mais particulièrement le foie, conservent pendant longtemps leur teneur d'arsenic. Dans le cas de LUDWIG, les os contenaient encore ce poison 27 jours après que l'animal l'avait reçu ; au bout de 40 jours ceux-ci n'en présentaient plus, mais chez le même animal, le foie en contenait encore, les quantités considérables. Les résultats de LUDWIG sont confirmés par les analyses de BERGERON, de DELENS et L'HÔTE (40). Chez une jeune fille de 17 ans, empoisonnée par le vert de Mitis, ces auteurs ont trouvé dans le foie sept fois plus d'arsenic que dans le cerveau.

SLOWTZOFF (23) a trouvé de l'arsenic combiné aux nucléines, dans la partie non digérée du foie, il a constaté l'arsenic suivant la méthode d'oxydation de A. GAUTIER (41) à l'appareil de MARSCH.

Selon GAUTIER, par le procédé d'oxydation de BABO-FRÉSÉNIUS, on perd de l'arsenic, s'échappant sous forme de trioxyde ; c'est pourquoi il recommande le procédé suivant : Sur 100 gr. de matière à analyser, on verse 30 à 60 gr. d'acide nitrique concentré, on y ajoute 1 gr. d'acide sulfurique concentré et on chauffe jusqu'à ce que la masse devienne liquide, on la laisse refroidir, puis on ajoute encore 8 à 10 gr. d'acide sulfurique et on continue à chauffer jusqu'à ce que des vapeurs d'acide sulfurique commencent à se dégager. Quelquefois il faut ajouter à plusieurs reprises de l'acide nitrique. On élimine finalement l'acide nitrique, et on ajoute encore un peu d'acide sulfurique ; puis on verse le liquide brun dans 600 à 700 c.c. d'eau, à ce moment on voit se former un précipité. On filtre le liquide, on lave le précipité et on ajoute au liquide filtré 1 à 2 c.c. d'acide sulfurique. Enfin, on y fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pendant plusieurs heures. Le sulfure d'arsenic ainsi formé est lavé ; on le transforme ensuite par l'acide sulfurique en trioxyde, et on le soumet à l'appareil MARSCH. Selon GAUTIER le trichlorure d'arsenic s'échappe déjà à la température de 50 à 60°C. D'après cette méthode il a fait des analyses d'une précision idéale et a pu constater la présence de l'arsenic dans presque chaque organe, même dans le corps thyroïde chez l'homme normal.

Nous nous sommes servi pour nos expériences, des lapins empoisonnés par de petites doses quotidiennes d'As; les animaux ont subi ce régime pendant des semaines entières sans présenter aucun symptôme alarmant.

Nous avons essayé d'obtenir et de peser l'arsenic sous forme de trisulfure, mais en vain. Nous avons été reduit, de même que LUDWIG, à recourir à la formation d'anneaux d'arsenic pour en faire l'évaluation comparative; il ne s'agit donc naturellement pas ici de valeurs absolues, mais bien de valeurs relatives, capables toutefois de différencier jusqu'à un certain point les diverses proportions d'arsenic.

Pour l'oxydation nous avons employé HCl, densité 1,08 gr. et le chlorate de potasse, tout en faisant bien attention que le liquide ne se concentre point par évaporation. En maintenant le degré de dilution nous n'avons jamais remarqué que l'arsenic ait subi quelques pertes. Pour précipiter l'arsenic nous nous sommes servi au lieu d'hydrogène sulfuré et de sulfocyanure d'ammonium, cette méthode fut recommandée par BONSELS, élaborée par FELLETÁR et employée depuis vingt cinq ans dans notre laboratoire d'expertises chimiques. L'oxydation terminée, le liquide filtré (et mêlé à l'eau qui servait au lavage) représente une solution d'HCl d'environ 6 °/₀. Si elle contient 0,2 gr. d'acide arsénieux cette quantité est facilement et sûrement précipitable par 2 à 4 gr. de sulfocyanure d'ammonium en chauffant le liquide sur un bain de sable de 85 à 90°, jusqu'à dégagement d'hydrogène sulfuré, apparent sous forme de bulles sur la paroi du verre. Après quoi on laisse refroidir pendant 8 à 12 heures. Après avoir recueilli sur un filtre le précipité

mélangé en grande partie de matières organiques, il est lavé, puis oxydé de nouveau à l'acide chlorhydrique (100 gr.) et au chlorate de potasse. On le précipite de nouveau par le sulfocyanure d'ammoniaque, s'il est nécessaire on répète cette manœuvre une troisième fois. On lave le trisulfure d'As pour le débarrasser complètement de HCl, on le dissout dans NH_3 et la solution est évaporée jusqu'à siccité, au bain-marie. Il est ajouté au résidu 2 à 3 c.c. d'acide nitrique fumant, après quoi nouvelle évaporation. Ce résidu est ensuite chauffé au bain-marie avec 5 c.c. d'acide sulfurique concentré et un ou deux grains de salpètre cristallisé jusqu'à ce que la solution soit complètement décolorée ou à peine jaunâtre. Les traces de l'acide nitrique sont éliminées en chauffant sur un bain de sable; on ajoute aussi une certaine quantité de sulfate d'ammonium, puis on continue à chauffer jusqu'à production de vapeurs d'acide sulfurique. Par ce procédé on fait disparaître les dernières traces d'acide nitrique, et une goutte du liquide n'est plus colorée par addition de brucine. Le liquide refroidi, et dilué de quatre fois son volume d'eau est ensuite examiné à l'appareil MARSCH.

Pour le fonctionnement de cet appareil, nous nous servions de 100 gr. de zinc et de 500 gr. d'acide sulfurique pur exempt d'arsenic. Pour débarasser l'arsenic de HCl d'oxydation, nous le saturions d'hydrogène sulfuré, et nous le conservions ainsi des mois entiers.

Nous avons aussi vérifié le chlorate de K, ainsi que le KOH, nécessaires à nos manipulations; ceux-ci ne contenaient aucune trace d'arsenic.

Le liquide à analyser, était versé très lentement et par petites quantités dans l'appareil de MARSH, tandis que l'hydrogène se dégageait lentement. Nous laissions marcher l'expérience pendant une heure.

Voici trois expériences qui ont réussi :

Expérience I.

Un lapin de 1800 gr. recevait dans sa nourriture pendant 17 jours, quotidiennement 0,001 gr. d'acide arsénieux. Au jour de l'expérience l'animal pesait 2100 gr., se montrait vif et mangeait de bon appétit. Le lavage fut complet en 15 minutes à l'aide de 300 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie était de 62 gr., celui du lobule découpé 8,7 gr., qui à l'état sec pesait 3,2 gr. Le foie analysé pesait frais 53,3 gr., à l'état sec 19,6 gr. Les nucléo-albumines se précipitaient en très grande quantité.

Etat comparatif des différents anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = positive, l'anneau de 3me degré.
» » nucléo-albumines = positive, l'anneau de 2me degré.
» » peptones = } douteuse, ne montrant que des traces.
» » nucléines = }

A l'oxydation des nucléines le liquide s'est évaporé presque totalement par erreur, et il est possible, que de cette façon l'arsenic s'en soit échappé.

Expérience II.

Un lapin de 1700 gr. reçoit pendant 31 jours journellement par la sonde 0,001 gr. d'acide arsénieux; son appétit était bon, il pesait au jour de l'expérience 1950 gr. Le lavage fut terminé en 6 minutes avec 210 c.c. de liqueur physiologique. Les nucléo-albumines se précipitèrent en très grandes quantités. Un lobule découpé pesait frais 7,5 gr., desséché 2,8 gr.; le poids du foie frais analysé était 49 gr., celui de son résidu desséché 18,3 gr.

Comparaison des anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = positive; l'anneau de 3me degré.
» » nucléo-albumines = positive, fort, brun, l'anneau de 1er degré.
» » peptones = douteuse, des traces à peine visibles.
» » nucléines = positive, l'anneau métallique, brun, de 1er degré.

Expérience III.

Un lapin de 2250 gr. a reçu pendant 51 jours journellement 0,001 gr. d'acide arsénieux par la sonde. Dans les derniers jours il ne mangeait plus bien; au jour de l'expérience il pesait 2150 gr. Le foie était petit, riche en tissus conjonctifs. La précipitation des nucléo-albumines par l'acide acétique ne réussit pas très bien; en neutralisant un peu l'acide à la potasse, cette précipitation s'accomplit, mais insuffisamment. Le poids du lobule frais, découpé était de 6,8 gr., et desséché 1,8 gr.; le poids du foie frais analysé était de 65 gr., celui de son résidu desséché de 17,2 gr.

Comparaison des anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = négative.
» » nucléo-albumines = positive, anneau de 2me degré.
» » peptones = positive, anneau faible de 3me degré.
» » nucléines = positive, anneau très marqué de 1er degré.

Donc l'emmagasinement de l'arsenic se fait surtout par les nucléines des cellules du foie, mais ce sont encore les nucléo-albumines, qui ont le pouvoir le plus marqué pour fixer l'arsenic. Les albumines + globulines en sont entièrement dépourvues dans un cas, dans deux elles ont montré une très faible réaction; on ne pourra donc à peine parler d'un pouvoir notable de cette substance pour emmagasiner l'arsenic. Les traces d'arsenic, trouvées dans les peptones, pouvaient y avoir pénétré pendant la digestion, durant 3 jours.

Nous considérons comme vraisemblable, qu'en ce qui concerne les nucléo-albumines, ce n'est point à l'albumine que se fixait l'arsenic, mais bien à la nucléine. Afin de nous en rendre compte, nous avons institué l'expérience suivante :

Pendant 3 semaines un lapin de 2300 gr. recevait 0,002 gr. d'acide

arsénieux par jour. Nous avons soumis les nucléo-albumines provenant de son foie à une digestion de 48 heures. Le résidu non digéré, qui était très petit, a fourni un anneau d'arsenic très visible, tandis que la partie, dissoute par digestion, ne contenait que des minimes traces d'arsenic. En outre, le résidu non digéré de la partie insoluble du foie a donné, même dans ce cas, un bel anneau d'arsenic.

SLOWTZOFF a obtenu le même résultat, il a même démontré que la fixation de l'arsenic est tellement grande, que les nucléines dissoutes en lessive, puis précipitées à l'aide de l'acide acétique, et cela à plusieurs reprises, contiennent encore toujours de l'arsenic.

Il a cependant toujours trouvé les nucléo-albumines exemptes de ce poison. Il est possible que cette différence est due à ce que nos expériences étaient faites sur des lapins, tandis qu'il s'est servi de chiens et n'a employé que des quantités minimes d'arsenic; cela nous semble toutefois insuffisant à expliquer cette différence.

PLOMB.

Il est connu depuis longtemps déjà, que le plomb s'accumule de préférence dans les tissus, et comme ce métal n'entre dans l'organisme que par doses minimes et répétées, il développe habituellement une intoxication chronique.

ANNUSCHAT (42) a étudié la résorption du plomb, son accumulation dans le foie et son élimination par la bile. Cet auteur a trouvé que la résorption de l'acétate de plomb introduit dans l'organisme s'accomplit facilement en 14 heures. Sur 1 gr. d'acétate de plomb, 0,2932 gr. ont été résorbés, dont 0,0048 gr. furent trouvés dans la bile, pendant les cinq premières heures, et 0,0547 gr. dans le foie. ANNUSCHAT prétend que l'élimination du plomb se fait avec la bile et l'urine, en proportion de la quantité de plomb introduite, tant que dure son administration; et cesse brusquement aussitôt que cette administration est arrêtée. C'est pour cette raison que quelques auteurs n'ont pas trouvé de plomb dans l'urine de personnes ayant été empoisonnées par le plomb. Suivant MALSENS (43) et GUILLOT, le plomb apparaît de nouveau dans l'urine si l'on introduit dans l'organisme de l'iodure de potasse. Le foie contient cependant encore beaucoup de plomb, alors que la bile en est totalement dépourvue.

Il est donc démontré par ANNUSCHAT que c'est le foie, qui est l'organe où le Pb s'accumule en plus grande quantité. D'autres expériences d'ailleurs prouvent le même fait.

Suivant BINET et PRÉVOST (44), dans un cas d'intoxication aigu, le

plus de plomb se trouve dans le foie, tandis que, pour des intoxications plus lentes c'est dans les reins que le plomb s'accumule davantage.

Cependant OLIVER (Ref. Virch. Jahresberichte 1891) se trouve en contradiction avec l'opinion exprimée ci-dessus. Il a trouvé chez l'homme 0,00416 gr. de plomb pour un kilogr. de foie, 0,0039 gr. pour la rate, 0,00216 gr. pour le cerveau, 0,0086 gr. pour le cervelet, 0,0013 gr. pour les reins, et 0,0005 gr. pour le cœur, ces chiffres étant rapportés à 1 kgr. de chaque viscère.

BLUM et SELIGER (45), chez une vache, dont les aliments pendant 80 jours renfermèrent 10 à 15 gr. d'acétate de Pb, ont trouvé dans 1 kgr. de foie 0,1 gr. de Pb, 0,113 gr. dans les glandes sous-maxillaires, 0,13 gr. dans un kilogr. de cœur, et dans les autres organes moins que dans le foie. Ils ont aussi démontré que le plomb passait également dans le lait.

Nous avons fait nos expériences sur des lapins, provoquant même, suivant BINET et PRÉVOST, une intoxication aiguë, de façon à obtenir plus de plomb dans le foie. Plus tard, nous avons cependant pu constater, qu'en administrant de petites doses quotidiennes, pendant un certain temps, le poison s'emmagasinait en plus grande quantité dans le foie.

La marche de l'analyse était la suivante : L'oxydation terminée, nous versions le liquide neutralisé à l'ammoniaque dans un alambic, en y laissant passer pendant 20 à 30 minutes de l'hydrogène sulfuré. Le vase ensuite soigneusement bouché était mis à reposer pendant 12 à 24 heures dans un endroit tiède. Le précipité fut alors recueilli sur un filtre, lavé à H_2S en solution aqueuse, puis le filtre brûlé avec de la soude et du salpêtre. Le résidu fut dissout dans l'eau et soigneusement versé dans un petit vase en n'oubliant pas les parties insolubles. Dans celui-ci nous fîmes passer un courant de CO_2, pour former du carbonate de Pb et le CO_2 en excès fut chassé en faisant bouillir le liquide pendant quelques minutes. Après avoir bien lavé le filtre contenant les carbonates de plomb, de fer et de calcium, la masse fut mise à digérer avec de l'acide acétique. Cette digestion terminée, le liquide contenait en solution du Pb, du Ca et un peu de fer. Le plomb fut précipité par d'acide sulfurique, après y avoir ajouté deux volumes d'alcool; le fer et les traces de sulfate de calcium sont restés dissous. Après l'avoir laissé reposer un jour, ce liquide fut filtré et le filtre lavé à l'eau alcoolisée jusqu'à ce qu'il ne contint plus de l'acide sulfurique, puis il fut réduit en cendres dans un creuset de porcelaine porté au rouge. S'il restait un résidu gris, nous y ajoutions une goutte d'acide sulfurique et une goutte d'acide nitrique, le soumettant de nouveau à la chaleur.

Voici nos expériences :

Expérience I.

Un lapin de 2500 gr. a reçu par la sonde pendant quatre jours 0,24 gr. d'acétate de plomb dans 25 c c. d'eau. Le quatrième jour l'animal a expiré ; le cadavre était encore chaud, pendant que son foie fut lavé, ce qui ne réussit qu'imparfaitement. La précipitation des nucléo-albumines ne s'effectua pas bien, le sédiment était peu abondant et ne put être filtré que difficilement. Le poids du lobule frais découpé était de 10,5 gr., sec 2,75 gr. Le poids du foie frais analysé de 65 gr. et sec de 17 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Pb = 0,0005 gr.
» » nucléo-albumines	Pb = 0,0018 »
» » peptones	Pb = 0,0048 »
» » nucléines	Pb = 0,0022 »
Total	Pb = 0,0093 gr.

Expérience II.

Un lapin de 3400 gr. a reçu par la sonde pendant cinq jours 0,24 gr. d'acétate de plomb dans 25 c.c. d'eau. Le cinquième jour l'animal se trouvait mal immédiatement après avoir reçu la dose, présentant de la dyspnée. Une canule fut fixée aussi vite que possible dans la veine porte, le foie fut lavé avec 300 c.c. de solution physiologique ; il fut rendu exsangue en 15 minutes. Le poids du lobule frais découpé était de 11,2 gr., sec 2,78 gr. ; le foie frais analysé pesait 92 gr., sec 22,83 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Pb = 0,0003 gr.
» » nucléo-albumines	Pb = 0,0013 »
» » peptones	Pb = 0,0051 »
» » nucléines	Pb = 0,0022 »
Total	Pb = 0,0089 gr.

Expérience III.

Un lapin de 1250 gr. recevait pendant quatre semaines de l'avoine trempée dans une solution d'acétate de plomb à 0,5 °/o. L'animal maigrit beaucoup et présente de l'inappétence. Au jour de l'expérience il pesait 950 gr ; ses intestins sont anémiés et d'une couleur verdâtre ; son foie est rouge-brun foncé, riche en tissu conjonctif. Le lavage fut complet en cinq minutes, à l'aide de 200 c.c. de solution physiologique. Les nucléo-albumines ne se précipitèrent pas du tout par l'acide acétique, quoique la solution devient blanchâtre et se trouble fortement. Nous y ajoutons goutte à goutte de l'hydroxyde de K jusqu'à neutralisation. De cette façon il se forma une précipitation assez considérable des nucléo-albumines. Un petit lobule découpé du foie pesait frais 6,5 gr., et sec 2,1 gr., le poids de la partie analysée fraîche était de 40 gr., sèche 13 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines		Pb = 0,0065 gr.
»	» nucléo-albumines	Pb = 0,0073 »
»	» peptones	Pb = 0,0034 »
»	» nucléines	(perdu)
	Total	Pb = 0,0172 gr.

Expérience IV.

Un lapin, pesant 1280 gr., est nourri pendant 31 jours à l'avoine trempée dans de l'acétate de plomb de 0,5 %. Au jour de l'expérience, il avait bon appétit et pesait 1200 gr. Le lavage du foie réussit parfaitement bien avec 180 c.c. de solution physiologique, en 10 minutes. Les extraits préparés avec une solution de sel de 0,7 % se troublaient et prenaient un aspect laiteux par l'acide acétique y ajouté, mais la précipitation des nucléo-albumines ne se produisait qu'en y ajoutant un peu d'hydroxyde de potasse. Le poids du lobule frais découpé était de 8 gr., sec 2,6 gr., le poids du foie frais analysé était de 4,5 gr., sec 14,6 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines		Pb = 0,0032 gr.
»	» nucléo-albumines	Pb = 0,0051 »
»	» peptones	Pb = 0,0049 »
»	» nucléines	Pb = 0,0011 »
	Total	Pb = 0,0143 gr.

Donc le plomb se trouve emmagasiné surtout par les nucléo-albumines des cellules du foie et par la partie des albumines insoluble dans des solutions de sel. En outre, ce sont encore les globulines qui peuvent fixer une quantité assez considérable de plomb, notamment quand il s'agit d'une intoxication chronique (voyez les 2 dernières expériences). Il faut pourtant considérer aussi que si la globuline contient tant de plomb, c'est parce que, pour précipiter les nucléo-albumines, nous nous sommes souvent servi d'acide acétique dans lequel la dissolution du plomb se fait facilement et encore cette précipitation ne fut pas très exacte dans les deux dernières expériences. Il est possible que le plomb est fixé légèrement aux tissus, et que la grande masse d'acide acétique dilué en sépare une partie des nucléo-albumines après un contact prolongé.

Pour l'emmagasinement du plomb par les nucléo-albumines il y en a deux hypothèses : la fixation par l'un ou par l'autre des deux composants. Le fait, que les peptones contiennent plus de plomb, n'explique rien, parce que l'action dissolvante de l'acide chlorhydrique chaud n'est point négligeable. Cette hypothèse s'appuie sur le fait, que les nucléines non digérées et bien lavées contiennent encore toujours du plomb, en quantité de un à

deux milligrammes. Si les nucléines ne jouaient aucun rôle dans la fixation du plomb, nous n'aurions dû en trouver que des traces dans les nucléines traitées par l'acide chlorhydrique chaud et par la pepsine.

ZINC.

C'est MICHAËLIS (46) qui a principalement étudié la question de l'absorption du zinc. Après introduction de celui-ci dans l'organisme, il en a trouvé de grandes quantités dans le foie, et en a révélé la présence dans la bile. D'après cet auteur, le zinc se comporte comme le cuivre, il est retenu par le foie et éliminé peu à peu par la bile.

LEHMANN (47) nous présente un cas très intéressant : un chien ayant consommé en une année 155 gr. de zinc, ne présenta pas de symptômes d'intoxication. Dans 200 gr. de son foie, LEHMANN a trouvé 0,02 gr. de zinc, et moins dans les autres organes.

Nous avons institué cinq expériences avec le zinc, mais nous ne pouvons rendre compte que de trois d'entr'elles; des erreurs étant malheureusement survenues au cours de deux analyses.

Nous avons recherché les quantités du zinc retenues, de la façon suivante :

Après avoir neutralisé le liquide oxydé par l'ammoniaque, le zinc fut précipité sous forme de sulfure par un courant de H_2S passant pendant 30 minutes. Un petit ballon fut rempli de ce liquide à peu près jusqu'au bouchon, puis mis à reposer en un endroit tiède pendant 12 heures. Nous avons ensuite recueilli le précipité sur un filtre, et celui-ci lavé à l'eau additionnée d'un peu de sulfure d'ammonium. Ce précipité contenait le sulfure de zinc et le sulfure de fer; il fut dissout par HCl, en chauffant ce liquide, après y avoir ajouté 1—2 grains de chlorate de potassium, jusqu'à coloration verdâtre du chlore se dégageant, le fer y contenu fut oxydé. Ensuite, en ajoutant de l'ammoniaque, le fer et les métaux ferreux, qui pouvaient s'y trouver, furent précipités, tandis que le zinc restait dissout dans l'excès d'ammoniaque. Au bout de 10 heures, nous filtrons ce liquide, rendu légèrement acide par l'acide acétique et en y faisant passer un courant de H_2S, le zinc est précipité sous forme de sulfure.

Ce sulfure de zinc pur fut redissout dans de l'acide chlorhydrique, en chauffant ce liquide dans un capsule de platine, le zinc en est précipité par de la soude. Le carbonate de zinc formé fut porté sur un filtre, lequel fut brûlé et réduit en cendres, on chauffe au rouge et le zinc peut être alors pesé sous forme de son oxyde (FRÉSÉNIUS, vol. I, p. 250—251).

Nos expériences sont les suivantes :

Expérience I.

Un lapin de 1250 gr. fut nourri pendant 4 semaines à l'avoine trempée dans une solution de 0,5 % d'acétate de zinc. Au jour de l'expérience, l'animal pesait 1190 gr. Le lavage s'accomplit très bien en 15 minutes, avec 200 c.c. de liqueur physiologique et après morphinisation préalable. Le poids du lobule frais découpé était de 6,8 gr., sec de 1,9 gr. Le poids du foie frais analysé était de 45 gr., sec de 12,57 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0031 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0011 »
» » peptones	Zn = néant
» » nucléines	Zn = 0,0006 »
Total	Zn = 0,0048 gr.

Expérience II.

Un lapin de 1200 gr., nourri du 23 août au 10 octobre d'avoine imbibée d'une solution de 0,5 % d'acétate de zinc, au jour de l'expérience, l'animal pesait 1098 gr. et présentait de l'anorexie. Le lavage se fit avec 150 c.c. de liqueur physiologique durant 10 minutes. Le poids du petit lobule frais découpé était de 6,5 gr., sec de 1,7 gr. ; le poids du foie frais analysé était de 41 gr., sec de 10.72 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0041 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0012 »
» » peptones	Zn = 0,0011 »
» » nucléines	Zn = 0,0003 »
Total	Zn = 0,0067 gr.

Expérience III.

Un lapin de 1800 gr. recevait pendant 8 jours, journellement 20 c.c. d'une solution d'acétate de zinc à 1 %, à l'aide de la sonde stomacale. La totalité de l'acétate de zinc administré est 1,6 gr. L'animal n'a pas maigri, le lavage s'accomplit très bien in vivo. Le poids du petit lobule frais était de 8,5 gr., sec de 2,45 gr., la partie analysée du foie pesait fraîche 52 gr., celui de son résidu desséché 15,0 gr. La précipitation des nucléo-albumines ne réussit pas bien ; le précipité obtenu fut minime et difficile à séparer par filtration.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0048 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0032 »
» » peptones	Zn = 0,0033 »
» » nucléines	Zn = 0,0016 »
Total	Zn = 0,0016 gr.

Donc ce sont surtout les globulines et les nucléo-albumines des cellules du foie qui emmagasinent le zinc.

Dans notre troisième expérience, les peptones contiennent aussi des quantités plus importantes de zinc; il paraîtrait que lorsque le zinc est absorbé plus rapidement, les substances albuminoïdes insolubles entrent également en jeu pour fixer ce métal.

II. Emmagasinement du cuivre dans les diverses conditions physiologiques et pathologiques du foie.

Puisque l'emmagasinement des métaux, qui passent avec le sang de la veine porte à travers le foie, ne peut être expliquée que par la combinaison chimique existant entre les différentes substances albuminoïdes des cellules hépatiques et les métaux en question, il est compréhensible que ces cellules ne pourront pas toujours en toutes circonstances remplir cette fonction d'une façon identique. Nous savons fort bien que le résidu sec du foie d'un animal qui n'a pas mangé depuis longtemps, est plus petit que celui d'un animal qui a été bien nourri, ce qui est en rapport étroit avec la perte de ses substances albuminoïdes. Un foie qui de cette façon a subi une déperdition de matières, capables de fixer les métaux, n'est plus doué du même pouvoir de rétention vis-à-vis des poisons, qu'un foie d'animal normal. Toutefois, il est possible que l'emmagasinement des métaux ne dépende pas uniquement des quantités plus ou moins grandes des matières organiques que contient le foie, mais aussi de la mesure de sa fonction vitale et de l'intégrité de ses cellules. Un foie malade ne serait jamais capable d'emmagasiner la même quantité de poison, qu'un foie normal.

Une autre condition qui peut exercer une très grande influence, ainsi que l'a démontré ROGER par ses expériences relatives aux alcaloïdes; c'est la teneur du foie en glycogène, capable d'entrer en combinaison avec les divers poisons.

Nous avons à ce sujet institué diverses expériences.

Pour celles-ci nous avons choisi le *cuivre,* parce que la méthode électrolytique fournit une grande précision pour le dosage; d'autre part, c'est un procédé commode et facile.

Suivant nous, il y avait à faire la comparaison entre les foies riches en glycogène, et ceux plus ou moins dépourvus de cette substance. Donc, en choisissant des lapins soumis au jeûne, et d'autres dont le foie devenait graisseux, ou commençait à l'être par une intoxication phosphorée on pouvait les étudier au point de vue de leur pouvoir d'emmagasinement vis-à-vis du cuivre.

On a récemment prétendu, que dans les foies phosphorés, la graisse ne provenait pas de la décomposition des albumines, mais qu'elle y était amenée par d'autres organes (infiltration graisseuse). [Lebedeff (48).] Cette opinion paraît s'appuyer sur le fait, que les résidus secs des foies engraissés de la sorte, sont plus abondants que ceux des foies normaux. Mais ce qui est en contradiction avec cette théorie, c'est que cette dégénérescence graisseuse du foie, s'observe aussi chez des animaux soumis à un régime de jeûne; la quantité double de l'urée émise, indique aussi une destruction plus grande des albumines. Nous n'avons eu nullement l'intention de détruire par le phosphore les substances albuminoïdes des cellules hépatiques, mais tout simplement voulu affaiblir la fonction physiologique de celles-ci, et diminuer ainsi leur résistance.

Nous avons fait disparaître le glycogène du foie suivant la méthode de Simon (49). Au début le lapin a été bien nourri, pendant 2 jours il n'a reçu que 100 c.c. de lait, le troisième jour il lui fut injecté dans l'intervalle d'un quart d'heure des doses de 0,0001 gr. de nitrate de strychnine jusqu'à ce qu'il fut pris de convulsions. L'animal fut maintenu en vie par la respiration artificielle, bien que pendant deux heures nous continuâmes à l'exciter, de manière à lui occasionner encore quelques attaques convulsives. De cette façon, beaucoup d'animaux succombèrent. Au bout de 24 heures, ces animaux qui restaient en vie furent soumis à nos expériences, pour que dans tous les cas une quantité égale de poison passât à travers le foie, et autant que possible pendant le même temps, nous avons déterminé des empoisonnements aigus. Nous nous sommes toujours servi de la même solution de tartrate double de cuivre et de soude, dont nous avions déjà étudié l'absorption.

Expérience I.

Un lapin de 2200 gr., n'ayant rien mangé depuis 24 heures, et dont par conséquent les intestins étaient presque vides. Nous jetons une ligature sur le jéjunum un peu avant son entrée dans le colon, et nous y injectons 10 c.c. de la solution de cuivre. Nous exprimons ensuite la vésicule biliaire, puis nous lions le canal cholédoque, à 11 h. 35' nous fermons la plaie du ventre, l'animal a vécu jusqu'à 1 h. de l'après-midi ; à 3 h. 30' nous l'avons trouvé mort, le corps était encore chaud. Nous sectionnons le jéjunum et le vidons de son contenu, tout en lavant bien la muqueuse, puis nous recueillons ce contenu intestinal de même que l'eau de lavage. Nous lavons le foie de manière à le rendre exsangue, à l'aide de la canule introduite dans la veine porte, avec une solution de $NaCl + NaCO_3$ de 0,7 %. Nous avons ainsi trouvé, par la méthode électrolytique que nous avons décrite, les quantités suivantes de cuivre :

Dans le contenu intestinal + l'eau de lavage		Cu = 0,0230 gr.
» les parois de l'intestin		Cu = 0,0035 »
	Total	Cu = 0,0265 gr.

La solution de 10 c.c. de cuivre contient	Cu = 0,0322 gr.
Quantité non absorbée	Cu = 0,0265 »
Quantité absorbée environ en 1 h. 30′	Cu = 0,0057 gr.
Quantité retenue par le foie	Cu = 0,0013 »
Ce qui répond à	23 %.

Le poids du foie lavé était de 110 gr., son résidu sec répondait à 20,12 gr.

Expérience II.

Un lapin de 1870 gr., normal. A 11 h. 10′ du matin, on lui administre per os 20 c.c. de la solution de cuivre, après avoir laissé jeûner l'animal pendant un jour. Un quart d'heure après, nous constatons une paralysie des extrémités, à 12 h. 30′; l'animal réagit encore aux excitations, mais faiblement. A 2 h. 15′ il est trouvé mort par le garçon de l'Institut. Le lapin est mort à 12 h. 45′. 60 c.c. de sang du foie lavé sont analysés à part. L'estomac et tout le contenu des intestins sont analysés ensemble avec l'eau de lavage, tandis que les parois de l'intestin et de l'estomac sont analysées à part. La solution du cuivre, dont nous nous servons dans cette circonstance, a été fraîchement préparée, et nous nous en sommes servi dans toutes nos expériences suivantes.

Quantité de Cu trouvée dans 20 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0895 gr.
Dans le contenu stomacal et intestinal	Cu = 0,0803 »
Dans le paroi de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0029 »
Quantité absorbée dans une heure et demie	Cu = 0,0063 gr.
Quantité trouvée dans le foie rendu exsangue	Cu = 0,0015 gr. = 23,8 %.
Dans le sang du foie lavé	Cu = 0,0018 »

Le lavage du foie fut un peu difficile, pour ce il fut employé un litre de solution physiologique, pendant 28 minutes. Le poids du foie est de 110 gr., son résidu sec est de 20,5 gr.

Expérience III.

Un lapin de 2100 gr. reçoit depuis deux semaines journellement en dehors de l'avoine, des légumes frais et 6 gr. de dextrose. Il a augmenté de 290 gr., car avant son poids était de 1810 gr. A 10 h. 30′ du matin, il reçoit, à l'aide de la sonde stomacale, 20 c.c. de la solution du cuivre; à midi nous fixons une canule dans la veine porte, sous anesthésie au chloroforme. Le lavage est complet au bout de 8 à 10 minutes, à l'aide d'une solution physiologique de 380 c.c.

Le poids du foie est de 70 gr., celui de son résidu est de 23,5 gr.

Quantité trouvée dans le foie Cu = 0,0021 gr.

Si nous admettons, en nous basant sur les deux expériences précédentes et sur celle qui va suivre, qu'au bout d'une heure et demie la quantité de cuivre absorbée est en moyenne 0,0058 gr., la quantité emmagasinée dans ce cas est de 36 %.

Expérience IV.

Un lapin pesant 2300 gr. a été soumis au même traitement que le lapin de l'expérience précédente. En deux semaines il a augmenté de 190 gr., au début il pesait 2110 gr. A 10 h. 33′ nous lui donnons une solution de cuivre de 20 c.c., la mort survient à 12 h. 10′. Nous lavons le foie immédiatement, ce qui réussit bien, à l'aide de 250 c.c. de la solution physiologique.

Le poids du foie est de 85 gr., son résidu sec pèse 28,5 gr.

Quantité trouvée dans le foie	Cu = 0,0022 gr.
» » » 20 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0895 »
» » » le contenu de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0811 »
» » » le paroi de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0032 »
Quantité absorbée	Cu = 0,0052 gr.

Le cuivre emmagasiné sur cette quantité est de 42,3 %.

Expérience V.

Un lapin pesant 2500 gr., bien nourri, ne mange rien pendant 2 jours, c'est-à-dire on ne lui donne que du lait. Le troisième jour nous lui injectons de la strychnine, d'après la méthode SIMON. Après la 8e injection (0,0008 gr. de nitrate de strychnine) l'animal présente deux fortes crampes; nous continuons à l'exciter encore pendant deux heures, il présente fréquemment des crampes passagères. Le lendemain, à 10 h. 30′ du matin, nous lui donnons 20 c.c. de la solution de cuivre, à l'aide de la sonde stomacale. A 11 h. 30′ ses membres ne le soutiennent plus, les muscles du dos sont le siége de fortes convulsions ondulées et fibrillaires. (Est-ce l'effet du cuivre ou de la strychnine? En ne donnant que du cuivre, nous n'avons jamais observé ces symptômes.) La mort survient à 11 h. 40′, pendant la ligature de la veine porte. Le lavage se fait assez difficilement en une demi-heure, à l'aide de 700 c.c. de la solution physiologique. Le poids du foie est de 85 gr., celui du résidu sec de 21,5 gr.

Quantité absorbée en moyenne en 1 h. 30′ Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie Cu = 0,0016 gr. = 27,6 %.

Le contenu du foie en glycogène a été analysé, mais nous n'en avons trouvé que des traces.

Pour décéler la présence du glycogène, on doit employer une grande quantité de HgI_2 + IK, suivant la méthode de KÜLZ-PFLÜGER, mais cela n'empeche pas d'isoler le cuivre.

Expérience VI.

Un lapin de 2700 gr., bien nourri, est débarassé de son glycogène de la manière indiquée ci-dessus, suivant le procédé de SIMON. Il supporte trois fortes attaques et une quatriéme de moindre importance. Le lendemain, à 9 h. 30′ du matin on lui administre

per os 20 c.c. de la solution de cuivre. Nous observons des symptômes de convulsions ondulées et fibrillaires. A 10 h. 55′ nous lavons le foie, et pendant ce temps l'animal succombe. Le lavage est complet au bout de 15 minutes, à l'aide de 520 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie est de 87 gr., celui du résidu sec 23 gr.

Quantité moyenne absorbée en 1 h. 30′ Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie Cu = 0,0018 gr. = 31 %.

Nous n'avons pas trouvé nécessaire de contrôler chaque fois les quantités de glycogène. Les expériences de SIMON méritent toute confiance à ce sujet et nous nous sommes contenté d'une analyse contrôle.

Expérience VII.

Un lapin de 3150 gr. reçoit à 10 h. 30′ du matin 0,02 gr. de phosphore par la sonde stomacale. Le phosphore est dissout dans l'huile et est émulsionné. Au bout de 72 heures (3 jours), à 10 h. 30′ du matin, nous lui donnons la dose de 20 c.c. de solution de cuivre, la mort survient à 11 h. 50′. Le foie est immédiatement et complètement lavé en 20 min., à l'aide de 600 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie à peine graisseux est de 95 gr., le résidu sec pèse 28,1 gr.

Quantité moyenne absorbée en 1 h. 30′ Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie Cu = 0,0018 gr. = 31 %.
» » » 40 c.c. de sang
(du foie) Cu = 0,0028 gr.

Nous pensons donc qu'ici l'absorption de Cu par l'organisme a dépassé le chiffre de 0,0058 gr., ceci serait en rapport avec le poids assez élevé de l'animal, ce qui ne nous permettrait pas de conclure que le foie phosphoré emmagasine plus de cuivre que le foie ordinaire.

Expérience VIII.

Un lapin de 1850 gr. reçoit per os 0,008 gr. de phosphore dans une émulsion d'huile. Le troisième jour, à 9 h. du matin, nous lui donnons, per os également, 20 c c. de la solution de cuivre; la mort survient à 10 h. 15′; le lavage du foie est terminé au bout de 25 minutes, à l'aide de 400 c.c. de solution physiologique. Le poids du foie graisseux est de 77 gr., celui du résidu sec 21,8 gr.

Dans 20 c.c. de solution de cuivre Cu = 0,0895 gr.
Quantité contenue dans l'estomac, l'intestin et leurs parois Cu = 0,0856 »

Quantité absorbée Cu = 0,0039 gr.
Quantité trouvée dans le foie Cu = 0,0008 = 20,5 %
» » » 35 c.c. de sang Cu = 0,0018.

Expérience IX.

Un lapin de 1850 gr. ne mange absolument rien pendant 9 jours, aujourd'hui il pèse 1650 gr. A 11 h. 30′ du matin il reçoit per os 20 c.c. de solution de cuivre, à 12 h. 30′ paralysie des extrémités, hypothermie, les intestins sont remplis d'un liquide verdâtre, et sont anémiés. Le lavage du foie est terminé en 10 minutes, à l'aide de 300 c.c. de solution physiologique; l'animal meurt pendant le lavage, à 12 h. 48′. Le foie est très petit, il est gris-brunâtre, son poids est de 52 gr., celui de son résidu sec de 17,4 gr.

Dans 20 c.c. de la solution de cuivre Cu = 0,0895 gr.
Quantité non absorbée Cu = 0,0854 »

Quantité absorbée Cu = 0,0041 gr

Trouvé dans le foie Cu = 0,0004 gr. = 9,75 %.

Expérience X.

Un lapin de 2300 gr. ne mange absolument rien depuis 10 jours, aujourd'hui il pèse 2050 gr. A 10 h. 15′ du matin il reçoit per os 20 c.c. de la solution de cuivre; la mort survient à 11 h. 30′. Le lavage de foie réussit bien, en 20 minutes, à l'aide de 600 c.c. de solution physiologique. Le foie est petit, il est de couleur foncée, brun-grisâtre. Le poids du foie est de 58 gr., celui du résidu sec est de 18,9 gr.

Dans 20 c.c. de la solution de cuivre Cu = 0,0895 gr.
Quantité non absorbée Cu = 0,0850 »

Quantité absorbée Cu = 0,0045 gr.

Trouvé dans le foie Cu = 0,0006 gr. = 13,33 %
» » 35 c.c. de sang Cu = 0,0014 »

Ce qui frappe à première vue dans ces expériences, c'est que chez les animaux soumis à l'inanition pendant 5 à 10 jours, le foie ne peut emmagasiner que 9,75 à 13,33 % du cuivre, qui traversait ce viscère. Chez les animaux au contraire qui ont été abondamment nourris, les foies surchargés au maximum de glycogène en retiennent 36 à 46,3 %. Ces résultats devaient être prévus en se basant sur les expériences relatives à la localisation des métaux, et dont nous avons parlé dans notre première partie. Nous avons, en effet, trouvé que les métaux se laissent fixer par les différentes substances albuminoïdes des cellules hépatiques, et ces substances albuminoïdes se trouvent en quantité différente dans les cellules du foie chez les animaux bien nourris et chez les animaux mal nourris. C'est ce qui nous explique, pourquoi les animaux bien nourris sont plus résistants aux empoisonnements. Slowtzoff (23) partage entièrement cette manière de voir, lorsqu'il parle de l'ouvrage de N. Umikoff, lequel établit par des chiffres, de combien les différentes substances albuminoïdes sont supérieures en quantité chez les animaux richement nourris que chez ceux soumis à l'inanition. Roger (16) attribue au glycogène, pour ce qui concerne

l'emmagasinement des poisons, un rôle important, opinion qui n'est pas partagée par SLOWTZOFF.

A ce sujet nous avons institué deux expériences :

Deux lapins bien nourris sont soumis au traitement à la strychnine, qui doit éliminer leur glycogène. Leur foie n'a à peine un peu moins retenu le poison, que le foie d'un animal bien nourri, mais riche en glycogène (voyez tableau). Mais la cause de cette différence peut aussi être due à l'effet de la strychnine (oxydation), ainsi qu'à l'effet du jeûne qui a duré deux jours, ayant également amené une déperdition de substances albuminoïdes.

Afin de faciliter un coup d'œil d'ensemble, en ce qui concerne nos résultats, nous joignons ici le tableau suivant :

CONDITION DU FOIE	Quantité de cuivre retenu évaluée en gr.	Relation entre le cuivre retenu et importé en pourcent	Résidu sec du foie en gr.	Poids de l'animal en gr.
Foie d'un lapin normal.	0,0013	23	20,1	2200
» » » »	0,0015	23,8	20,5	1870
Foie bien nourri, riche en glycogène . .	0,0021	36,0	23,5	2100
» » » » » » . .	0,0022	42,3	28,5	2300
Foie bien nourri, exempt de glycogène .	0,0016	27,0	21,5	2500
» » » » » » .	0,0018	31,0	23	2700
Foie graisseux phosphoré	0,0018	31,0	28,1	3150
» » »	0,0008	20,5	20,5	1850
Foie d'un lapin soumis à l'inanition . .	0,0004	9,75	17,4	1650
» » » » » » . .	0,0006	13,33	18,5	2050

Nous avons parmi nos expériences deux cas d'empoisonnement par le phosphore. Dans le premier cas nous avons trouvé à peine une dégénérescence graisseuse du foie, lequel d'ailleurs a bien résisté à l'action du cuivre (Expér. VII). L'autre cas était plus caractéristique (Expér. VIII), où le foie était atteint de dégénérescence graisseuse dans une forte proportion.

Nous trouvons rationnel, qu'à mesure que disparaissent des cellules hépatiques, les substances albuminoïdes (dégénérescence graisseuse), le pouvoir d'emmagasinement du foie vis-à-vis des métaux soit diminué.

Les foies des lapins soumis à l'inanition, sont les plus pauvres en matières albuminoïdes, et c'est pour cette raison qu'on trouve ici le plus faible pouvoir d'emmagasinement. Le glycogène ne joue aucun rôle spécial à ce sujet, et la raison pour laquelle ces sortes de foie ont retenu les plus grandes quantités de cuivre, ne doit être attribuée

qu'à la circonstance, que la richesse du foie en glycogène et en albuminoïde marchent toujours de pair.

Une autre chose qui ressort de l'inspection de ce tableau, c'est que, *le pouvoir d'emmagasinement des métaux par le foie est en raison directe de la quantité du résidu sec fourni par le foie.*

DEUXIÈME PARTIE.

Sur le pouvoir d'emmagasinement du foie vis-à-vis des alcaloïdes.

Nous savons déjà depuis longtemps, que les doses de curare, pour être mortelles doivent être beaucoup plus fortes, quand ce poison est administré per os que lorsqu'il est donné en injection hypodermique ou intraveineuse (50). Pour expliquer ce fait, L. Hermann émet la théorie que, l'intensité d'action d'un poison ne dépend pas de la quantité totale de ce poison renfermée dans l'organisme, mais seulement de la quantité circulant dans le sang. Suivant cet auteur l'absorption de la curarine par la muqueuse gastro-intestinale ne se fait que très lentement, tandis que son élimination est si prompte, que la quantité circulant dans le sang est minime, même dans les cas, où on administre de fortes doses per os.

K. Sauer (51) a démontré que la curarine n'est pas retenue par le foie. Si on injecte, en effet, ce poison dans la veine porte, la dose mortelle n'en est pas plus petite que si on l'injecte dans une autre veine. Pour expliquer l'action plus faible du curare administré per os, Sauer se rallie à l'opinion de Zuntz; ce dernier prétend qu'une partie de ce poison se décompose dans l'estomac. Cela serait en rapport avec le fait qu'en administration rectale le curare développe une action plus intense que lorsqu'il est donné par l'estomac.

En 1873, Héger (52) fut le premier qui fit connaître, que les alcaloïdes végétaux sont retenus par le foie, mais il ne s'est pas occupé plus amplement de cette question, c'est à Schiff (53) que revient ce mérite. Il a de concert avec son élève Lautenbach publié des choses remarquables sur cette nouvelle fonction du foie, c'est-à-dire l'emmagasinement des poisons.

Schiff et Lautenbach se sont servis dans leurs expériences de nicotine et de coniine. Ils ont établi le fait suivant : une goutte de nicotine administrée en injection intra-artérielle tue un grand chien en l'espace d'une minute; tandis que la même quantité injectée dans une veine intestinale détermine une intoxication passagère ; l'animal revenant à l'état normal au bout de 15 minutes à une heure. Deux gouttes en injection intraveineuse (veine mésentérique) ne tuent pas le chien. En mélangeant la pulpe

hépatique fraîche à la nicotine, le liquide exprimé ensuite ne se montre pas toxique; de même, après l'extirpation du foie, la dose mortelle minimale de nicotine devient plus petite pour chaque animal. L'hyosciamine, la cicutine, le venin de cobra et la coniine, se comportent, d'après LAUTENBACH, d'une façon analogue, tandis que l'atropine (et non l'hyosciamine?), la curarine et l'hydrocyanate ne peuvent être détruits par le foie. HÉGER (54), en 1877, avait démontré à l'aide de foies transfusés de sang, que le foie retient 25 à 50 % des alcaloïdes végétaux, tandis que dans les mêmes circonstances les poumons ne retiennent presque rien. Les muscles retiennent des quantités assez considérables, mais inférieures à celles du foie.

Le même résultat a été obtenu aussi par V. JACQUES (55), qui a de plus démontré par le kymographe, que pour obtenir une action vasomotrice, il fallait injecter, dans la veine mésentérique, une dose plus grande d'un certain alcaloïde, que dans une autre veine, la veine jugulaire, par exemple.

S. JUSSEWITSCH (56) fait une critique très sévère des travaux de HÉGER et de JACQUES. Nous partageons pleinement sa manière de voir, mettant en doute les résultats des expériences faites par HÉGER. Celui-ci a opéré sur des foies transfusés et lavés au sang. Comme HÉGER le mentionne lui-même, cette transfusion était tellement imparfaite, qu'à la fin le liquide ne coulait plus que goutte à goutte à travers le foie *gonflé* et *œdématié*. Il est par conséquent évident, que de grands obstacles apportés à la circulation du sang et des thromboses ont été cause que 25 à 50 % des alcaloïdes transfusés ont été emmagasinés.

HÉGER s'est servi également de sang pour le lavage en quantité insuffisante d'abord, et n'offrant ensuite aucune garantie pour éliminer du foie, le sang contenant le poison. La solution physiologique convient bien mieux pour effectuer ce lavage, en effet, on peut d'abord observer la décoloration graduelle du liquide qui s'écoule, et puis on peut l'employer en quantité aussi grande qu'on le désire. C'est ce dernier détail, d'ailleurs, qui a fait naître en notre esprit, le doute à l'endroit d'une expérience de HÉGER, dans celle-ci, cet auteur venant à manquer de sang de lavage, le remplace par une solution de soude, et comme résultat final, il ne trouve point d'alcaloïde emmagasiné dans le foie.

JUSSEWITCH a tâché d'infirmer les expériences de HÉGER et JACQUES. Il administre à des lapins, en injection hypodermique, des doses mortelles d'atropine et de morphine. Au bout de 6 à 7 heures, il fixe dans un carotide et dans une jugulaire, une canule, puis laisse succomber l'animal à une

forte hémorragie carotidienne; ce sang devant faire l'objet d'une analyse spéciale. Au moment où le sang ne s'écoulait plus qu'à peine de la carotide, il faisait passer par la jugulaire de la liqueur physiologique chaude, et cela jusqu'à ce que celle-ci s'écoulant par la carotide, fut entièrement décolorée. De cette façon il a toujours obtenu dans le sérum sanguin une quantité relativement considérable de poison; les globules en renfermaient moins. Les organes, rendus exsangues, entre autres le foie, étaient exempts de poison; tandis qu'en faisant l'analyse de ces mêmes organes, mais non débarassés de leur sang, ceux-ci présentaient une certaine quantité du poison alcaloïdique proportionnelle à leur quantité de sang respective, se classant dans l'ordre suivant: le cœur et les poumons, le foie, la rate, le rein.

Claude Bernard, par une expérience fort intéressante, a démontré que les poisons disparaissent vite du sang. Il prend deux chiens, et met la carotide de l'un en communication avec la jugulaire de l'autre. Après avoir laissé couler un peu de sang, il empoisonne l'un des chiens à la strychnine, et l'animal qui est indemne, reçoit le sang de celui qui est empoisonné. Le chien qui reçoit ainsi le sang de l'empoisonné ne présente pas de symptômes d'intoxication. Il en est de même de la grenouille, qui, placée dans le sang d'animaux strychnisés, reste normale.

A ce propos de teneur du sang en substances toxiques, signalons les expériences très intéressantes exécutées au laboratoire de Pharmacodynamie du professeur J. F. Heymans, à Gand. Ces expériences prouvent que les poisons, une fois qu'ils sont entrés dans la circulation, quittent aussitôt le sang, pour se fixer aux tissus voisins; c'est ainsi qu'un lapin qui a reçu 8 à 10 fois la dose mortelle d'un poison déterminé, présente déjà au bout de 10 minutes un sang totalement dépourvu du composé toxique (1).

G. H. Roger (60) confirme par ses expériences, les opinions émises par Héger. Ses expériences ont porté sur la grenouille, le cobaye et le lapin, se servant le plus souvent de la nicotine comme composé toxique. Il a observé que la grenouille, à laquelle on a extirpé le foie, est beaucoup moins résistante que l'animal sain, la grenouille normale supporte une dose de 25 milligr. par kilogramme, tandis que celle dont le foie est enlevé, succombe à la dose de 17,8 milligr. par kilogramme. Une solution de nicotine, mélangée à la pulpe hépatique et filtrée, est beaucoup moins toxique que la solution pure de nicotine et de même concentration.

(1) Decroly et Ronsse : Tome III et IV; Heymans et Masoin : Tome III et VIII; Morishima : Tome VII; Masoin : Tome XI. Archives internationales de Pharmacodyn. et de Thérapie.

ROGER a attiré notre attention sur un fait assez curieux, signalé du reste déjà par SCHIFF. En liant les veines rénales, ce qui amène l'hyperhémie des organes abdominaux, l'effet nocif du poison se trouve exalté, parce que en raison de l'excès de sang dans le foie, l'activité physiologique de ses cellules se trouve diminuée.

Cet auteur obtint les mêmes résultats, chez le lapin et le chien, en liant la veine porte.

ROGER met en doute l'opinion selon laquelle les alcaloïdes administrés per os ont une action toxique moindre, en raison de leur absorption plus lente. Selon lui, la cause en serait due au foie, qui en emmagasine ou en détruit la majeure partie. Outre la nicotine, il fait encore des expériences avec d'autres poisons, par exemple la quinine, la morphine, l'atropine, l'hyosciamine, la strychnine, la vératrine, la cicutine, la curarine, et comme résultat final, il dit, *que le foie emmagasine environ la moitié de la quantité des alcaloïdes qui le traversent.*

Etant donné, que le foie est capable d'emmagasiner aussi d'autres poisons organiques (produits bactériens, ptomaïnes, etc.), à quoi le foie doit-il ce pouvoir?

D'après ROGER il serait dû au glycogène.

DE L'ARBRE (58) fait jouer aux acides biliaires, un rôle vis-à-vis des alcaloïdes, ces acides à leur tour ralentiraient l'absorption des alcaloïdes par l'intestin, mais ne l'empêcheraient pas. La sécrétion de ces acides biliaires à leur tour seraient en rapport direct avec la richesse des cellules hépatiques en glycogène E. ANTHEN (57).

IPSEN (59), en se basant sur ses expériences relatives à la strychnine, nie le pouvoir d'emmagasinement du foie. Il prétend, que c'est le sang que contient cet organe qui fixe le poison. Toutefois, on peut reprocher à IPSEN de n'avoir jamais, au cours de ses expériences, lavé les organes de manière à les rendre exsangues, avant de les soumettre à l'analyse.

Comme réponse à ces expériences, ROGER (60) empoisonne des cobayes à la strychnine. Quand ceux-ci sont près de succomber, il les saigne totalement, ce sang recueilli, soit en nature, soit en extrait aqueux, soit traité par la méthode de DRAGENDORFF, n'a jamais présenté assez de strychnine pour exercer un effet sur la grenouille. Au contraire, des extraits de foie, de muscles, de reins, se montrèrent très toxiques. Le pouvoir d'emmagasinement du foie, d'après ROGER, serait à celui des reins comme 3 : 2, et à celui des muscles comme 11 : 1.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte par ce qui précède, cette question

d'emmagasinement des alcaloïdes a déjà fait l'objet de nombreuses études. C'est pourquoi, de notre côté, nous n'avons pu que recommencer certaines expériences, et étudier quelques points douteux. Tout d'abord nous avons voulu vérifier si vraiment la dose mortelle est plus petite injectée dans la veine porte, que dans une autre veine.

Expérience I.

Nous prenons deux grenouilles (rana esculenta) à peu près du même poids (112 et 130 gr.). Dans la veine abdominale de l'une (ramenant le sang au foie) et dans une veine cutanée de l'autre, nous injectons une seringue de Pravaz d'une solution de nitrate de strychnine (0,0005 gr.) par dixième de seringue ($^1/_{10}$ = 0,00005 gr.).

Grenouille (112 gr.) empoisonnée par le foie :

11 h. 48′, 0,00005 gr.
11 h. 56′, réflexes normaux.
12 h. 10′, réflexes à peine diminués.
12 h. 11′, 0,00005 gr.
12 h. 21′, réflexes à peine diminués.
12 h. 23′, 0,00005 gr.
12 h. 32′, réflexes accentués.
12 h. 33′, 0,00010 gr.
1 h. 06′, convulsions et cris.
1 h. 11′, 0,00005 gr.
1 h. 20′, tétanos.

Dose provoquant le tétanos par 100 gr. d'animal = 0,00026 gr.

Grenouille (130 gr.) empoisonnée par la veine cutanée :

11 h. 55′, 0,00005 gr.
12 h. 10′, réflexes fortement diminués.
12 h. 18′, 0,00005 gr.
12 h. 25′, au moindre attouchement, elle réagit fortement.
12 h. 40′, convulsions et cris.
12 h. 46′, 0,00002 gr. Au début de l'injection fort tétanos, celui-ci se reproduit en soufflant dessus.

Dose provoquant le tétanos par 100 gr. d'animal = 0,00012 gr.

Au lieu de continuer à administrer la strychnine en doses fractionnées, nous l'avons donnée en une seule dose, mais très lentement. De cette façon encore l'intoxication fut moins intense, quand le poison passait d'abord par le foie.

Expérience II.

Une grenouille de 95 gr., reçoit en 35 minutes par la veine abdominale 0,00018 gr. de nitrate de strychnine; pendant l'injection des dernières gouttes, il apparait un tétanos fort accentué.

Expérience III.

Une grenouille de 110 gr. reçoit en 30 minutes par la veine abdominale 0,00018 gr. de nitrate de strychnine. A la 32e minute, l'animal est pris de tétanos.

Expérience IV.

Une grenouille de 112 gr. reçoit en 22 minutes par la veine abdominale 0,00015 gr. En injectant la dernière goutte, l'animal est pris d'un tétanos violent et qui se répète.

Expérience V.

Une grenouille de 95 gr. reçoit pendant 10 minutes, dans la veine abdominale, 0,0001 gr. de nitrate de strychnine. Au moment d'introduire la dernière goutte, l'animal présente un tétanos très violent, et qui se répète.

Expérience VI.

Une grenouille de 99 gr. reçoit pendant 15 minutes, par la veine cutanée principale, 0,00008 gr. de nitrate de strychnine. A la 15e minute l'animal présente un tétanos violent.

Expérience VII.

Une grenouille de 110 gr. reçoit pendant 20 minutes, par la veine cutanée, 0,00009 gr. de nitrate de strychnine. A la 20e minute, elle présente un fort tétanos, qui se répète.

Expérience VIII.

Une grenouille de 98 gr. reçoit pendant 28 minutes, par la veine cutanée, 0,00009 gr. de nitrate de strychnine. En introduisant la dernière goutte, l'animal présente un tétanos violent

Ces expériences nous fournissent la certitude que la dose de strychnine provoquant le tétanos est beaucoup plus grande quand nous l'introduisons dans la circulation hépatique. Nous voyons également que l'emmagasinement du poison par le foie, diminue au fur et à mesure qu'augmente la vitesse de l'injection; tellement, que quand nous donnons le poison à des grenouilles de même poids, tantôt plus vite à travers le foie, et tantôt plus lentement par la veine cutanée, les doses tétanisantes sont presque les mêmes (voir expériences V et VIII). On peut même établir artificiellement un rapport contraire. *Si nous donnons avec une lenteur uniforme la dose tétanisante passant à travers le foie, celle-ci est juste le double, que si nous l'introduisons dans le sang en évitant le foie.* (Expérience II et VI.)

Mais puisque le but de ce travail est de démontrer chimiquement le poison emmagasiné par le foie au point de vue qualitatif et quantitatif, nous avons abandonné les expériences ayant en vue les modifications de la dose mortelle. Nous avons eu comme objectif les expériences de JUSSEWITCH, IPSEN et ROGER (voir plus haut), qui arrivent à des conclusions contradictoires.

A cet effet nous nous sommes servi le plus souvent de strychnine, afin que la constatation de la présence du poison, soit la plus facile non seulement par la voie chimique, mais aussi physiologique; d'autre part nous avons employé aussi la quinine et l'atropine. Nous avons d'abord institué des expériences de transfusion avec des foies frais de lapin.

En voici deux exemples :

Expérience IX.

Le foie d'un lapin de 2200 gr. est lavé et débarassé de son sang, pendant que l'animal est encore à peu près en vie, puis il est enlevé à 11 h. 15′ du matin et placé dans l'appareil. Le sang défibriné de ce même animal, dilué à la liqueur physiologique et additionné de 0,1 gr. de nitrate de strychnine, est transfusé pendant une heure à travers le foie à une température de 35°C. Si nous ne dépassons pas les 35°, la transfusion se prolonge pendant deux heures.

A 12 h. 15′, lavage à l'aide d'une solution physiologique un peu alcaline (ce qui réussit facilement). Le foie ne se gonfle qu'un peu et ne prend pas l'aspect œdémateux ; cette turgescence disparaît dès que nous cessons la transfusion. Le foie, après avoir été haché, est soumis à l'extraction d'après le procédé Stass-Otto, seulement nous avons employé, au lieu d'éther, le chloroforme, dans lequel se dissout bien mieux la strychnine.

Nous avons trouvé 0,0083 gr. de strychnine.

Expérience X.

Le foie d'un lapin de 1850 gr. est soumis à une transfusion d'après la méthode ci-dessus pendant une heure et demie. 250 c.c, de sang dilué, défibriné, contiennent 0,05 gr. de nitrate de strychnine.

A 12 h. 40′, la transfusion est términée, et le lavage commence. Il réussit bien. Un petit lobe du foie est œdémateux; nous le lions et l'extirpons.

Le reste étant analysé contient 0,0067 gr. de strychnine cristallisée, et donne toutes les réactions de la strychnine.

Aux résultats de ces deux expériences, il n'y a qu'une seule objection à faire, c'est que la transfusion n'a pas été exécutée pendant que l'animal était encore en vie, et pour cette raison elle n'est peut-être pas parfaite. Les expériences faites sur des animaux vivants sont beaucoup plus probantes, parce qu'alors le foie peut développer complétement son action vis-à-vis du poison. Le lavage est la seule condition, qui peut être considérée comme artificielle, et qui du reste est toujours effectué un peu avant la mort, pendant que le cœur fonctionne encore assez bien. Il est cependant douteux, que pendant la durée d'une courte intoxication strychnique, il pénètre assez de poison dans le foie, pour que la partie emmagasinée puisse être démontrée chimiquement. Cependant les expériences d'Ipsen semblent le faire admettre.

Quoiqu'il en soit, nous considérons que si l'on parvient à démontrer la présence de l'alcaloïde dans le foie débarassé de sang et lavé, il ne peut plus y avoir de doute que le poison ait été emmagasiné dans ce viscère.

Suivent ici les expériences y relatives :

Expérience XI.

Lapin de 2 kilogr. Trachéotomie pour respiration artificielle. Après laparotomie, il lui est injecté dans le jéjunum 40 c.c. d'une solution de nitrate de strychnine renfermant 0,40 gr. de cet alcaloïde. Une minute après, l'animal est pris d'une violente

crise tétanique, durant une minute. La respiration artificielle nous permet de maintenir l'animal en vie pendant 3 minutes, ce qui fait une survie de 5 minutes. Nous étalons alors le foie en sectionnant la veine hépatique; nous obtenons ainsi 25 c.c. de sang, pendant que le cœur bat encore. Celui-ci s'arrête pendant cette saignée. Nous fixons ensuie une canule dans la veine porte et pendant 15 minutes nous lavons le foie à l'aide d'une solution de NaCl. Un état œdémateux du foie ne s'est pas montré, le lavage est parfait. Nous analysons séparément le sang et le foie, dont le poids est de 82 gr.

Ce procédé est absolument calqué sur celui d'IPSEN. Pour l'extraction nous nous sommes servi de chloroforme chimiquement pur. Nous avons déterminé l'évaporation de celui-ci en le laissant couler goutte à goutte dans une capsule chauffée à 50° au bain-marie, de manière que la goutte qui tombait fut évaporée tandis que tombait la seconde. Il faut soigneusement pendant cette manipulation, éviter l'ébulition du chloroforme, pouvant amener la projection au dehors d'une partie de la strychnine.

Pour l'évaporation des extraits alcooliques, nous avons employé des récipients suffisamment grands, et remplis à moitié, maintenus à une température inférieure à celle du point d'ébulition de l'alcool. Ensuite nous avons dirigé un courant d'air entraînant les vapeurs alcooliques, et empêchant leur condensation sur les bords du vase.

L'alcaloïde laissé par évaporation a été soumis à un lavage, pour la partie provenant du sang, et à deux lavages pour la partie provenant du foie. Ce qui en dernière analyse nous a fourni une matière cristalline.

Strychnine contenue dans le sang (25 c.c.) = 0,0036 gr.
» » » le foie (82 gr.) = 0,0014 gr.

La strychnine extraite du sang est entièrement pure, formant de belles aiguilles rombiques, la strychnine extraite du foie est également cristalline, blanche; de petits points jaunes, s'attachant par ci par là aux cristaux, ne peuvent être découverts qu'à la loupe. Tous les deux donnent les réactions de la strychnine, surtout une fort jolie réaction avec de l'acide sulfurique concentré et le bichromate de potassium.

Une souris blanche meurt au bout de 10 minutes en tétanos, en lui administrant de la strychnine provenant du foie. Une grenouille de 42 gr. présente une violente attaque de tétanos par l'eau qui a servi à rincer le récipient.

Cette expérience ayant été faite dans des conditions de précision et d'exactitude plus que suffisantes. Nous en concluons donc : *Que le foie emmagasine une partie assez importante de la strychnine qui le traverse, alors qu'elle est mêlée au sang et administrée per os. De plus, le poison s'y trouve fixé d'une façon assez stable, pour qu'il ne puisse en être éliminé par simple lavage.*

Expérience XII.

Un lapin de 1550 gr. reçoit en injection directe dans le bout inférieur du duodénum 0,50 gr. de sulfate d'atropine en solution aqueuse.

A 11 h. 15′ nous commençons le lavage du foie, qui est complètement terminé en 10 minutes, avec 400 c.c. de solution physiologique. Le foie n'est pas œdémateux, son poids est de 89 gr. Avant le lavage nous récoltons par saignée de la veine hépatique et de la veine cave 45 c.c. de sang, dans lequel peut se trouver aussi un peu de liquide de lavage.

Pour l'extraction nous avons eu recours au même procédé que pour l'expérience précédente. Il n'y a que pour l'atropine provenant du sang que nous avons obtenu la forme cristalline, pour l'atropine provenant du foie, malgré de nombreuses manipulations, nous n'avons pu l'obtenir qu'à l'état syrupeux amorphe, mais blanche et pure.

Atropine provenant du sang (*environ 30 c.c.*) = *0,0035 gr.*
» » » *foie* (*89 gr.*) = *0,0025 gr.*

Ces deux substances donnent fort bien la réaction de Vitali, la quantité provenant du sang étant plus importante, donne aussi la réaction rappelant l'odeur de la *spirea ulmaria*. La partie insignifiante de l'atropine provenant du foie dilate fortement la pupille d'un chat.

Le foie se conduit donc de la même façon vis-à-vis de l'atropine, que vis-à-vis de la strychnine, c'est-à-dire qu'il possède également pour cette substance un pouvoir d'emmagasinement.

Expérience XIII.

Un lapin de 1550 gr. reçoit pendant 7 jours, par la sonde stomacale, 0,50 gr. de chlorhydrate de quinine en solution aqueuse. Il a reçu en tout 3,5 gr. Aujourd'hui il pèse 1500 gr., son appétit est bon, hier il a reçu pour la dernière fois de la quinine.

Nous commençons à laver le foie sous anesthésie au chloroforme, ce qui réussit parfaitement en 10 minutes, avec 300 c.c. de liqueur physiologique. La quantité totale de sang recueillie est de 22 c.c. Le poids du foie lavé = 72 gr.

Pour l'extraction de la quinine, nous avons procédé comme pour la strychnine et l'atropine. La partie provenant du sang est sirupeuse et présente une saveur amère. La réaction avec I + IK est faible. La fluorescence obtenue avec H_2SO_4 est douteuse, ne présentant pas la coloration verte *thalléoquinique*.

Du foie, pesant 72 gr., nous avons obtenu 0,0035 gr. d'une masse blanc-jaunâtre, vitreuse, cristallisant par endroits. Nous en dissolvons la moitié dans 5 c.c. d'eau; cette solution additionnée d'une goutte d'acide sulfurique dilué, devient fluorescente et bleuâtre, et avec l'eau chlorée et l'ammoniaque, elle présente assez bien le vert *thalléoquinique*.

Le foie donc emmagasine la quinine, et celle-ci peut encore y être décélée, alors qu'on ne peut le constater dans le sang.

Comme conclusions de ces expériences, nous ne croyons pas pouvoir infirmer la théorie d'IPSEN, qui prétend, que la quantité d'alcaloïde qu'emmagasinent les divers organes ne dépend pas de ceux-ci, mais bien de leur teneur en sang. Quant à l'objection qu'on pourrait nous faire, que le lavage du foie est imparfait, et que la quantité d'alcaloïde trouvée provient encore du sang restant dans les capillaires du foie; nous répondrions, que les quantités trouvées dans le foie et dans le sang étant à peu près les mêmes, il faudrait alors que le foie contint encore beaucoup de sang, assez toutefois pour que l'œil puisse en reconnaître la présence, ce qui est impossible; après lavage le foie présentant une coloration jaune pâle uniforme.

En ce qui concerne les expériences de ROGER, faisant jouer au glycogène le rôle prépondérant pour la rétention des alcaloïdes, nous ne saurions les regarder comme décisives.

Les expériences qui suivent, tendent à établir le contraire.

Expérience XIV.

Un lapin de 2200 gr. ne reçoit aucun aliment pendant 11 jours, aujourd'hui il pèse 1800 gr. A 10 h 38' du matin, nous introduisons dans le duodénum 0,50 gr. de sulfate d'atropine. A 11 h. 25', nous lavons le foie pendant que l'animal est encore en vie ce qui réussit très bien en 5 minutes avec 250 c.c. de solution physiologique. Le foie pèse 45 gr.

Celui-ci étant soumis au procédé de STASS-OTTO, donne après double nettoyage un résidu blanc pur, résineux; *il pèse 0,0021 gr. et donne toutes les réactions de l'atropine.*

Expérience XV.

Un lapin de 1560 gr. ne reçoit aucun aliment pendant 2 jours. Le troisième jour, le matin, nous lui donnons de la strychnine et le maintenons pendant une heure et demie dans des convulsions. L'après-midi le lapin est normal. Le lendemain, à 10 h. 15' du matin, nous lui administrons 0,5 gr. de sulfate d'atropine dans le duodénum. A 10 h. 45' nous lavons le sang du foie suivant la méthode connue, ce qui réussit parfaitement en 8 minutes avec 300 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie est de 65 gr.

L'atropine obtenue est pâle jaunâtre, vitreuse, pesant 0,0023 gr. Elle donne bien la réaction de VITALI, *et dilate la pupille.*

On peut admettre dans ces deux cas, que le foie est à peu près exempt de glycogène, ce qui ne l'a point empêché d'exercer sa fonction d'emmagasinement.

De cela nous concluons contrairement à ROGER, que le glycogène ne possède aucune influence sur le pouvoir d'emmagasinement du foie.

Il nous semble plus vraisemblable d'admettre, que la fixation des

alcaloïdes par le foie se fait par les nucléines et les nucléo-albumines, comme pour les poisons métalliques.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la manière de réagir des substances albuminoïdes des cellules hépatiques vis-à-vis des alcaloïdes.

A cet effet, nous avons choisi un foie de porc à l'état frais, nous l'avons débarassé du sang qu'il contenait en le lavant à l'aide de plusieurs litres de liqueur physiologique, additionnée d'un peu de soude. La durée de ce lavage est de deux heures environ, nous l'avons ensuite haché, et nous avons soumis cette pulpe hépatique à la liqueur physiologique, ainsi que cela est décrit dans la première partie de ce mémoire. Après avoir recueilli ce liquide d'extraction, nous en avons, d'après la méthode de Wolridge, séparé les nucléo-albumines, à l'acide acétique, puis nous avons filtré, les nucléo-albumines restant sur le filtre.

Ce liquide filtré est de couleur jaune intense; il contient un peu d'albumine native et assez bien de globulines. Nous avons ensuite soumis la pulpe hépatique à une digestion artificielle pendant 48 heures, puis nous avons filtré, ce qui restait sur le filtre se composait de nucléines. Celles-ci furent lavées, puis dissoutes dans une solution de potasse caustique et afin d'en enlever les impuretés, nous filtrons sur un linge fin. Enfin nous précipitons les nucléines par l'acide acétique que nous recueillons sur un filtre et que nous lavons soigneusement pour éliminer l'acide acétique.

Nous avons ainsi les trois parties constituantes : les albumines + globulines, les nucléo-albumines et les nucléines, que nous soumettons à l'analyse.

1° Analyse des albumines + globulines. — Nous prenons 1000 gr. de nucléo-albumine, c'est-à-dire le liquide jaune filtré ; le 22 mai, à 4 heures de l'après-midi, nous y ajoutons 0,001 gr. de nitrate de strychnine après neutralisation; le 23 mai, à 4 heures de l'après-midi, nous faisons bouillir cette solution, ce qui a pour résultat de précipiter les albumines + globulines. Ce précipité analysé d'après la méthode Stass-Otto, ne contient même pas de traces de strychnine, la partie filtrée, évaporée et extraite nous fournit un résidu donnant très nettement la réaction à l'I + IK, il est très amer et occasionne le tétanos chez la grenouille.

Les autres 1000 gr. de la substance filtrée des albumines-globulines sont additionnés de 0,10 gr. de nitrate de strychnine et reposent pendant 24 heures. Après ébulition, nous les examinons comme ci-dessus. Les albumines et les globulines coagulèes ne contiennent point d'alcaloïdes.

2° Analyse des nucléo-albumines. — 1000 gr. de l'extrait des cellules

hépatiques à la solution physiologique dont les nucléo-albumines n'ont pas été séparées, sont additionnés le 22 mai à 4 heures de l'après-midi de 0,002 gr. de nitrate de strychnine. Le 23 mai à 4 heures de l'après-midi, les nucléo-albumines en sont précipitées à l'aide d'acide acétique, recueillies par filtration. Soumises à l'analyse, nous n'y trouvons pas la strychnine, mais celle-ci est décélée dans le liquide filtré. Nous mélangeons une grande partie des nucléo-albumines déjà séparées et lavées avec une solution aqueuse de 100 c.c., renfermant 0,002 gr. de strychnine pure, et laissons reposer le tout pendant 24 heures. Nous les filtrons après, les lavant bien sur le filtre. Les nucléo-albumines analysées ne présentent que des traces de strychnine. Quant au liquide filtré, nous parvenons à en isoler 0,0012 gr. de strychnine pure cristallisée.

3° ANALYSE DES NUCLÉINES. — Celles-ci provenant de la partie non digérée, de la digestion artificielle de 48 heures, forment 279 gr.

Nous versons pendant 24 heures quatre fois de suite 100 gr. d'une solution aqueuse renfermant 0,002 gr. de strychnine pure. Après égouttement, nous lavons soigneusement à l'eau. Le liquide filtré, évaporé, ne donne pas la réaction de la strychnine, la réaction à l'I + IK est également très faible. Les nucléines analysées suivant la méthode de STASS-OTTO, nous donnent un résidu, avec lequel la réaction à l'acide sulfurique + bichromate de potassium est très nette.

Nous avons encore fait les essais suivants :

Soumettant pendant 3 × 24 heures à une digestion à la pepsine, les cellules du foie, ayant subi l'extraction à la liqueur physiologique; nous filtrons la masse additionnée d'une petite quantité de potasse caustique. Les nucléines restées sur le filtre ont été soigneusement lavées, les dissolvant ensuite dans la solution de potasse caustique, et les précipitant de nouveau par l'acide acétique, nous les lavons sur le filtre jusqu'à ce qu'elles soient complètement exemptes d'acide. Ces nucléines sont ensuite additionnées de 500 gr. d'eau, pour former une masse homogène, que nous divisons en trois parties égales. Ces trois parties sont alors filtrées séparément, de manière à obtenir la masse solide dans le fond du filtre.

Sur la première partie nous avons versé, après égouttement complet, une solution de strychnine; sur la deuxième une solution de quinine, et la troisième partie a été desséchée, pour établir le poids du résidu sec, ce qui établit le poids du résidu sec de chaque partie, soit 5,55 gr.

Dans 100 c.c. de la solution de strychnine employée il y avait 0,2 gr. de sulfate de strychnine, c'est-à-dire 0,153 gr. de strychnine pure. Dans 100 c.c. de la solution de quinine il y avait 0,523 gr. de chlorhydrate de

quinine, c'est-à-dire 0,4987 gr. de quinine pure. Des deux solutions nous avons réservé 20 c.c. pour les analyses comparatives, d'après la méthode de STASS OTTO, de sorte que nous n'avons filtré que 80 c.c. des deux parties des nucléines, répétant la filtration quatre fois pendant 24 heures. Nous avons ainsi obtenu des liquides filtrés purs; la solution de quinine montre un peu de fluorescence. Nous avons procédé ensuite au lavage de la nucléine avec beaucoup d'eau, jusqu'à ce que 10 c.c. de l'eau de lavage évaporée n'ait plus donné la réaction avec l'I + IK. Ce lavage a duré 2 jours.

Les liquides filtrés furent évaporés jusqu'à formation d'un résidu de 50—60 c.c., dans lesquelles nous avons constaté avec très grand soin la présence de l'alcaloïde, parallèlement avec les 20 c.c. mis de côté pour l'examen de contrôle.

Pour l'extraction nous nous sommes servi de chloroforme chimiquement pur.

Les résultats sont les suivants :

STRYCHNINE. — Pour 100 c.c. nous avons employé	0,153 gr.
Dans 20 c.c. il faut donc qu'il y ait	0,0306 »
» 20 » nous avons trouvé	0,0300 »
» 80 » suivant cette méthode, on devrait trouver	0,120 »
» 80 » filtré, nous n'avons cependant trouvé que	0,0493 »

La quantité de strychnine emmagasinée est donc 0,707 gr. par 5,55 gr des nucléines sèches, ce qui fait 59,17 °/o de la quantité filtrée.

QUININE. — Pour 100 c.c. nous avons employé	0,523 gr.
Dans 20 c.c. il faut donc qu'il y ait	0,09974 »
» 20 » nous avons trouvé	0,0842 »
» 80 » suivant cette méthode, on devrait trouver	0,3368 »
» 80 » filtrés, nous n'avons cependant trouvé que	0,0715 »

La quantité de quinine emmagasinée est donc 0,2653 gr. par 5,55 gr. de nucléines sèches, ce qui fait 78,7 °/o de la quantité filtrée.

Faisons remarquer, que nous nous sommes servi de strychnine blanche cristallisée, tandis que la quinine était faiblement jaunâtre, vitreuse, montrant par endroits des parties blanches cristallines. Les réactions ont réussi d'une façon précise avec la strychnine comme avec la quinine.

L'emmagasinement des alcaloïdes par le foie, qui se fait dans une proportion aussi importante et d'une manière aussi fixe, n'est pas due à une simple action mécanique, mais bien à une combinaison avec les nucléines. Voici encore quelques expériences que nous avons entreprises à ce sujet,

avec de la nucléine sèche, conservée depuis très longtemps, présentant une consistance cornée et renfermant de la strychnine et de la quinine.

Nous avons dissout cette nucléine brune dans une solution chaude de potasse caustique, puis nous la précipitons de nouveau par l'acide acétique. Nous avons examiné ensuite le liquide filtré, ainsi que la nucléine précipitée au point de vue de sa teneur en alcoloïdes. Dans le liquide filtré il y avait 0,003 gr. de strychnine et 0,0068 gr. de quinine, qui s'y trouvaient à l'état d'impureté.

Nous avons ensuite bien mélangé les nucléines avec beaucoup de lait de chaux, puis desséché complètement ce mélange au bain-marie, et nous en avons fait trois fois l'extraction à l'aide de 200 c.c. d'alcool. En examinant ces extraits, nous avons trouvé dans l'un 0,0362 gr. de strychnine, dans l'autre 0,0766 gr. de quinine.

Cela nous fournit une preuve incontestable, que les nucléines ne retiennent pas seulement mécaniquement les alcaloïdes, mais les fixent en même temps énergiquement, de manière que quand on les précipite de leur solution alcaline, ces nucléines entraînent avec elles les alcaloïdes. Cela répond à une étroite combinaison chimique.

Comme nous n'avons pu obtenir de cette manière, pas même approximativement, toute la quantité des alcaloïdes retenus, il faut supposer, ou bien que le lait de chaux n'était pas suffisant à décomposer totalement les combinaisons entre les alcaloïdes et les nucléines, ou bien que ce procédé énergique avait détruit une grande quantité des alcaloïdes, ou bien encore que les nucléines elles-mêmes les aient au moins en partie décomposés. Mais cela n'empêche nullement que nos résultats prouvent d'une façon indubitable le rôle important du foie vis-à-vis des poisons alcaloïdiques.

Comme conclusion de nos expériences, nous considérons comme certain, que le foie est capable d'emmagasiner des poisons alcaloïdiques. Quant au pouvoir d'emmagasinement des cellules du foie, ce sont les nucléines auxquelles incombe le rôle le plus important.

Un foie riche en glycogène présente à peine un pouvoir d'emmagasinement plus grand qu'un foie qui en est exempt. Si un régime alimentaire substantiel augmente ce pouvoir, la raison ne doit pas en être cherchée dans l'augmentation de sa teneur en glycogène, mais bien dans l'augmentation de sa teneur en nucléines.

Budapest, octobre 1903.

Littérature.

(1) Kunkel : *Zur Frage des Eisenresorption*. Pflüger's Archiv. L, 1891.

(2) Woltering : Zeitschrift f. physiolog. Chemie, vol. XXI, p. 197—201.

(3) Hall : *Ueber die Resorption des Karniferins*. Du Bois' Archiv, 1994, p. 156 et 1896, p. 49.

(4) Marfori et Schmiedeberg : Archiv f. experim. Path. und Pharm., vol. XXIX et vol. XXXIII.

(5) Ludwig : Wiener klin. Wochenschrift, 1890, N° 28—30.

(6) W. Ellenberger und V. Hofmeister : Archiv f. Thierheilk., 1883, vol. IX.

(7) J. Cahn : Archiv. f. exper. Patholog. und Pharmac., 1884, vol. XVIII, p. 129.

(8) Oidhmann : *Die anorganischen Bestandtheile der Leber*. Preisschrift, Würzburg, 1853.

(9) Ponfick : Virchow's Archiv, vol. XLVIII, p. 32.

(10) Hoffmann und Langerhaus : Virchow's Archiv, vol. XLVIII, p. 305.

(11) Arnold : Virchow's Archiv, vol. LXII.

(12) Rütimeyer : Archiv für exp. Path. und Pharm. XIV, p. 393.

(13) W. Siebel : Virchow's Archiv, vol. CIV, 1886, p. 540.

(14) H. Stassano : Compte-rendu, 131, 1900, p. 72.

(15) Camara Pestana : *De la diffusion de poisons du tétanos dans l'organisme*. Société de biologie, 1891.

(16) G. H. Roger : *Action du foie sur les poisons*. Thèse de Paris, Steinheil, 1887.

(17) B. F. Lautenbach : *On a new function of the liver Philadel. med. Times*, 1877, 26 mai. Ref. Schmiedt's Jahrbücher, vol. 178, p. 120.

(18) G. B. Queirdo : *Ueber die Function der Leber, als Schutz gegen Intoxiation vom Darme aus;* Moleschott : *Untersuchungen zur Naturlehre d. Menschen und Thiere*.Vol. XV, p. 238.

(19) Bielka de Karlheu : *Die Vereinigung der unteren Hohlvene mit der Pfortader*. Wien. klin. Wochenschrift. 1899, N° 8.

(20) Paul Plósz : *Ueber die Eiweissartigen Substanzen der Leberzelle*. Pflüger's Archiv, vol. VII, p. 371.

(21) W. D. Haliburton : The journal of Physiologie, 1892.

(22) Leo Liebermann : Pflüger's Archiv, vol. L, p. 26 et LV, p. 577.

(23) B. Slowtzoff : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber*. Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie und Patholog. Vol. I. p. 281.

(24) Millon, Melsens, Béchamps, Oldingés, Dupré : *Ueber Metalle, die im Crganismus vorzufinden sind*. Nach Referat. Schmidt's Jahresbüch., vol. CVIII, p. 2.

(25) Leo Schwartz : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. XXXV.

(26) E. Harnack : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. III, p. 47.

(27) Arpad de Bókay : Akademiai Ertesitö, vol. XV, 3e fascicule.

(28) Felletar E. ès Jahn J. : Föroéwynéki chémia elemei (hongrois).

(29) Slowtzoff : Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie und Path., vol. II, p. 307.

(30) Fresenius : Unterz. z. quant. chemiser. Analyse, I. p. 334, 1875.

(31) E. Ludwig : *Ueber den Nachweis des Quecksilbers*. Med. Jahrb. 1880.

(32) A. Vironfeld et H. Stein : *Die Ausscheidung des Quecksilbers bei cutaner, subcutaner und interner Verabreichung*. Wiener Med. Wochenschrift, 1890, N° 24—28.

(33) Ullmann : *Ueber die Lokalisation des Quecksilbersmetalles im thierischen Organismus nach verschieden artigen Application von Quecksilberpraeparaten*. Archiv f. Dermatologie, 1893, Supplement, p. 220.

(34) RITTER : Revue méd. de l'Est, 1878. (Ref. Schmiedt's Jahrb. LXXVII, 124 l.)
(35) SCOLOSUBOFF : Annales d'hygiène publ. et de méd. légale, 1876, 153.
(36) E. GAUTIER : Comptes-rendus de l'académie, 1899.
(37) STASSANO : Compte-rendu de l'académie scient., 1900.
(38) A. CHAPUIS : Annale d'hygiène, 1880, majus.
(39) E. LUDWIG : *Ueber die Vertheilung des Arsens im thierischen Organen nach Einverleibung von arsenıger Säure.* Med. Jahrbuch, 1880.
(40) BERGERON, DELENS et L'HÔTE : Annales d'hygiène publ. et de méd. lég., vol. III, 3e série, p. 23.
(41) A. GAUTIER : Compte-rendu de l'académie, 1899, p. 124 et 236.
(42) A. ANNUSCHAT : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. VII.
(43) MELSENS : Mémoires couronnés, publiés par l'académie, vol. XVII, Bruxelles, 1865.
(44) BINET et PREVOST : Revue méd. de la Suisse-Rom., 9, N° 11.
(45) BAUM und SELIGER : Archiv f. Thierheilk., 21. (Ref. Virchow's Jhb., 1895, vol. I, p. 346.
(46) MICHAELIS : Archiv f. physiolog. Heilkunde, X, 1851.
(47) LEHMANN : Archiv f. Hyg., XXVIII, 1896, p. 291.
(48) LEBEDEFF : Pflüger's Archiv, XXXI, p. 11.
(49) O. SIMON : Zeitschrift f. physiolog. Chemie, XXXV, 1902.
(50) *Schutzwirkung des Lebers gegen Curara.* Ref. Schmiedt's Jahrb. 234 k., 236 l.
(51) K. SAUER : Archiv f. physiol. XLIX, 7, 8, 9.
(52) HEGER : Thèses d'agrégations, Bruxelles, 1873.
(53) SCHIFF : *Sur une nouvelle fonction de foie.* Archives des sciences physiques et naturelles, Genève, 13 mai 1877.
(54) HEGER : *Notices sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons et les muscles.* Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie. Bruxelles, 1877, tome 65 et compte-rendu, 24 mai 1880.
(55) VICTOR JACQUES : *Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie.* L. c.
(56) SAMUEL JUSSEVITZ : *Ueber die Absorption von Alcaloïden in verschiedenen Organen des lebenden Thierkörpers.* Inaugural Dissert. Würzburg, 1886.
(57) E. ANTHEN : *Ueber die Wirkug der Leberzelle auf das Haemoglobin.* Inaug. Dissert. Dorpat., 1889.
(58) W. F. DE L'ARBRE : *Ueber die Verbindung einzelner Alcaloïde mit Gallensäuren.* Inaug. Dissert. Dorpat., 1871.
(59) CHARLES IPSEN : *Untersuchungen über das Verhalten der Strychnins im Organismus.* Vierteljahrschrift für gerichtl. Medizin, 1892.
(60) G. H. ROGER : *Action du foie sur la strychnine.* Archives de physiologie, 1892.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Wirkung des Baldrians.

von

H. KIONKA.

Obgleich der Baldrian eines der ältesten und — namentlich früher — am häufigsten gebrauchten Medikamente ist, liegen doch nur sehr wenig Untersuchungen über seine Wirkungen vor. Gewöhnlich wurden zwei aus der Droge gewonnene Componenten getrennt untersucht : das ätherische Oel und die Baldriansäure.

Bevor wir zu der Erörterung der Frage übergehen, welchem Bestandteile der Droge die Wirksamkeit zuzusprechen sei, erscheint es notwendig ein orientirendes Bild über die Gesamtheit dessen zu gewinnen, was man als « Baldrianwirkung » bezeichnen muss.

Die Gesamtdroge.

Als allgemein bekannt und als feststehend wird gewöhnlich die eigentümliche Wirkung bezeichnet, welche schon der blosse Geruch des Baldrians auf Katzen ausübt. Es wird angegeben, dass diese Tiere dadurch eigenartig aufgeregt würden und eigentümliche Tänze aufführten. Nach zahlreichen Versuchen jedoch, die ich mit Baldrianwurzel sowohl, wie mit einer Anzahl ähnlich riechender Valerianverbindungen vornahm, muss ich diese Angaben als mindestens übertrieben bezeichnen. Wohl scheinen Katzen eine gewisse Vorliebe für den Baldriangeruch zu besitzen, und man kann sie auch sicherlich durch Baldrian anlocken ; aber das Aufführen von Tänzen oder auch nur eine besonders auffallende Erregtheit habe ich nach dem blossen Riechenlassen niemals dabei beobachten können. Ich bestätige

damit volkommen die Angabe H. MAYER's(1), anscheinend des einzigen, welcher hierüber bisher Versuche angestellt hat.

Schon hierdurch fällt die wohl gelegentlich ausgesprochene Ansicht, die Nervenwirkungen des Baldrians seien überhaupt nur auf den eigenartigen Geruch der Droge zurückzuführen.

Ganz neuerdings sind nun Untersuchungen über die Wirkungen der Gesamtdroge von POUCHET und CHEVALIER(2) veröffentlicht worden. Die Verfasser arbeiteten mit einem aus der Pflanze bei Abschluss von Luft und Licht unter Vermeidung höherer Temperaturen mit neutralen Lösungsmitteln hergestellten « Safte », von welchem je 1 gr. derselben Menge frischer Pflanze entspricht, also gewissermassen einem *Extractum fluidume planta recente*. Sie fanden nach schwachen Dosen eine prompte Erregung des Centralnervensystems, die nach grossen Dosen rasch vorübergeht und von Erscheinungen gefolgt ist, welche auf eine lähmende Wirkung gegenüber Gehirn und verlängertem Mark hinweisen.

Von besonderem Interesse sind die von den genannten Verfassern beobachteten Wirkungen auf die Zirkulation. Hiernach stellt sich zunächst eine Verminderung der Zahl der Herzschläge und gleichzeitig ein geringes Sinken des Blutdrucks ein. Die Grösse der einzelnen Herzelevationen ist dabei deutlich erhöht. Diese Vermehrung der Herztätigkeit lässt dann allmählich nach, doch bleibt noch eine lange Zeit der Herzschlag seltener als in der Norm.

Zu einem ähnlichen Resultat kam BOCK(3), welcher einem grossen Hunde frisch bereitetes *Decoctum Valeria.iae* in die Vena cruralis injizirte. An der wiedergegebenen Curve fällt vor Allem das plötzliche enorme Sinken des Blutdrucks auf. Eine Veränderung in der Pulszahl oder in der Höhe der einzelnen Elevationen ist nicht zu sehen. Da indessen weder die Concentration des angewandten Decoctes angegeben wird, noch die Menge der injizirten Flüssigkeit noch die Geschwindigkeit der Infusion, so lässt sich die Annahme nicht von der Hand weisen, dass die beobachtete plötzliche Blutdrucksenkung nur eine Folge des mechanischen Eingriffes der intravenösen Injektion selbst sei und nichts mit der Wirkung des Baldrians zu tun habe.

---

(1) HEINRICH MAYER : *Untersuchungen über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren*. Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXI, S. 119.

(2) POUCHET et CHEVALIER : *Etude pharmacologique et pharmacodynamique du suc de valériane*. Bull. général de Thérapeutique, 147, p. 139 und Les Nouveaux Remèdes, 1904, No 4, p. 73.

(3) ERNST BOCK : *Experimente über die Wirkungsweise der Radix Valerianae*. Inaugural-Dissert., Göttingen, 1874.

Für diese Annahme scheinen mir auch meine eigenen Versuche zu sprechen. Zu diesen wurden jedes Mal frisch bereitete Infuse benützt aus Baldrianwurzeln, welche im August selbst gesammelt, dann im Institut sorgfältig getrocknet und aufbewahrt waren. Die Versuche wurden im November angestellt.

Versuch I (1).

Kaninchen ♀, K. G. 2300 gr., am Kymographion, erhält vom frisch bereiteten Infus (10 : 100).

Vm. 11 h. 17', innerhalb einer Minute *5 c.c.* langsam in die Vena jugularis injiciert. B. D. steigt während dessen von 76 auf 82.

11 h. 20' B. D. 82, einzelne regelmässige Wellen, in denen B. D. schwankt zwischen 88 u. 72.

11 h. 28' » 74, dasselbe Bild.

11 h. 31' » 82.

11 h. 33' » 80.

11 h. 47' » 80.

11 h. 49' » 82, weitere Injektion von *5 c.c.*, keine Unruhe. B. D. steigt weiter und bleibt hoch.

11 h. 51' » 88, wiederum gleichmässige Wellen d. Blutdrucks zwischen 94 u. 84.

11 h. 55' » 84, die Wellen hören auf.

Nm. 12 h. 2' » 86, weitere sehr langsame Injektionen von *10 c.c*, B. D. steigt weiter.

12 h. 4' » 94.

12 h. 6' » 94.

12 h. 15' » 96.

12 h. 43' » 92.

1 h. 15' » 94.

1 h. 45' » 94.

2 h. 20' » 96.

3 h. 0' » 100.

3 h. 30' » 98, Versuch wird abgebrochen.

Versuch II.

Kaninchen ♂, K. G. 1900 gr., schreibt B. D. am Kymographion auf, atmet durch T-Kanüle mit vorgelegten Ventilen. In den Strom der Expirationsluft ist eine Gasuhr eingeschaltet.

Nm. 12 h. 55', B. D. : 104, A. G. : 590.

12 h. 59', » 96, » 580. Es werden langsam *10 c.c.* eines frisch bereiteten Infuses 10 : 100 in die V. jugularis injiciert.

1 h. 4', » 102, » 640. Injektion beendet.

---

(1) Anmerkung : In den Protokollauszügen bedeuten : B. D. = Blutdruck in mm. Hg.; H. E. = Höhe der Herzelevationen in mm. Hg.; K. T. = Körpertemperatur; Z. T. = Zimmertemperatur; K. G. = Körpergewicht; A. G. = Atemgrösse pro Minute in c.c.; A. F. = Atemfrequenz pro Minute.

1 h. 10', B. D. : 102, A. G. : 620.
1 h. 17', » 98, » 580.
1 h. 20'—22' Injektion *10 c.c.*
1 h. 24' B. D. : 96. Es beginnen leichte Senkungen im B. D. aufzutreten, etwa 2 bis 3 mal in der Minute in ziemlich regelmässigen Intervallen. Der B. D. sinkt alsdann, z. B. von 96 plötzlich auf 84, um sofort wieder anzusteigen.
1 h. 27', A. G. : 970, B. D. zeigt dieselben Schwankungen.
1 h. 35', » 930, » 94, keine Schwankungen mehr.
1 h. 40', » 950, » 94.
1 h. 55', » 980, » 90.
2 h. 30', » 92, Versuch abgebrochen.

Versuch III.

Kaninchen, K. G. 2100 gr., am Kymographion.
Vm. 11 h. 32', B. D. : 104.
11 h. 34', » 98.
11 h. 38', » 102, H. E. : 4,5.
11 h. 47', » 100, intravenöse Injektion von *10 c.c.* Infus 10 : 100.
11 h. 52', » 102, H. E. : 4,0
11 h. 57', » 105, » 4,5.
Nm. 12 h. 2', » 110, » 5,0.
12 h. 7', » 111, » 5,0.
12 h. 14', » 110, » 4,5, weitere Injektion : 10 c.c. bis 12 h. 16'.
12 h. 19', » 100, » 4,5.
12 h. 23', » 103, » 3,0, forcirte Atmung.
12 h. 29', » 72, aus lauter kleinen Wellen bestehend, H. E zu je 3 mal 2 gruppirt
12 h. 31', » 54, H. E. : wie oben, Atmung immer forcirter.
12 h. 36' » 42, erhebt sich in kurzen Wellen öfters bis 50, H. E. und Atmung wie oben.
12 h. 39', » 46, H. E. : abwechselnd 2,0 u. 0,5, deutlicher Pulsus bigeminus.
12 h. 45', » 56, kurze Wellen von 5 mm. Höhe, H. E. : 1,0, Atmung ruhiger.
12 h. 52', » 60, Atmung selten.
12 h. 58', » 46, Atmung aussetzend, Krämpfe, Atmungsstillstand. B. D. sinkt schnell auf 0.
12 h. 59', Exitus letalis.

Versuch IV.

Kaninchen, K. G. 1800 gr., am Kymographion.
Vm. 11 h. 50', B. D. : 99, H. E. : 4,5 Intravenöse Injektion : *5 c.c.* eines Infuses 10 : 100.
11 h. 53', » 104, » 4,0
12 h. 0', » 102, » 4,0
Nm. 12 h. 8', » 102, » 4,0
12 h. 16', » 99, » 4,0
12 h. 30', » 99, » 4,0, weitere Injektion : *5 c.c.*, B. D. beginnt langsam zu sinken.

Nm. 12 h. 31', B. D. : 96, H. E. : 4,5
12 h. 36', » 94, » 4,5
12 h. 48', » 94, » 4,5
1 h. 2', » 92, » 4,5, Versuch wird abgebrochen.

Versuch V.

Hund, kleiner Spitz, K. G. 4000 gr., am Kymographion.
Nm. 12 h. 12', B. D. : 162, H. E. : 5,5.
12 h. 15', Eingiessung eines frisch bereiteten Infuses (25 : 100) in den Magen.
12 h. 17', B. D. : 176, zeigt regelmässige Schwankungen zwischen 174 und 180, beginnt aber allmählich zu sinken, H. E. : 6,5.
12 h. 22', » 158, Schwankungen wie oben, H. E. : 5,5
12 h. 28', » 152, desgl. H. E. : 4,5.
12 h. 33', » 148, H. E. : 4,5
12 h. 41', » 146, » 4,0
1 h. 0', » 144, » 4,5
1 h. 15', » 142, » 5,0
1 h. 45', » 138, » 4,0
2 h. 20', » 150, » 4,5
3 h. 20', » 134, » 4,0
4 h. 10', » 134, » 4,0, Versuch wird abgebrochen.

Ausser diesen Untersuchungen mit Infusen bezw. Decocten, die aus der Droge hergestellt waren, finden sich in der Litteratur noch 5 Versuche, welche Bock an Fröschen mit *Extractum* bezw. *Tinctura Valerianae* angestellt hat. Die Frösche waren z. T. vorher durch Curare gelähmt. Jedoch ergaben diese Versuche keinerlei eindeutige Wirkungen der Präparate auf Herztätigkeit und Respiration. Nur anfangs zeigte sich eine rasch vorübergehende Verminderung der Reflexerregbarkeit.

Fassen wir nunmehr zusammen, was sich aus dem vorliegenden Untersuchungsmaterial über die Wirkung der Gesamtdroge sagen lässt.

Abgesehen von dem einen Blutdruckversuch Bock's mit Infusum Valerianae unbekannter Konzentration kommen nur die Versuche von Pouchet und Chevalier mit ihrem *suc de valeriane* und meine eigenen mit Baldrianinfus angestellten in betracht. Dabei ist von vornherein zu berücksichtigen, dass die Versuche der ersteren mit einem viel konzentrirteren Präparat und (bei dem mitgeteilten Hundeversuch) auch mit bedeutend grösserer Dosis angestellt wurden. Sie injicierten ihrem Hunde 20 c.c. ihres *suc* (auf 100 verdünnt) in die Vene, von dem 1 c.c. einem gr. der Droge entsprach. Dagegen injicirte ich meinen Versuchstieren

(Kaninchen von 1800 bis 2400 gr. K. G.) bei intravenöser Darreichung nur je 5 oder 10 c.c. eines 10 % Infuses bezw. gab einem Hunde von 4000 gr. nur in den Magen ein Infus : 25 : 100. Wir dürfen daher die von uns erhaltenen Resultate nicht ohne Weiteres mit einander vergleichen.

Ueber *Wirkungen auf das Nervensystem* kann ich aus meinen Versuchen nichts aussagen. Am Warmblüter waren auch POUCHET und CHEVALIER nicht im Stande mit ihrem « konzentrirten » Präparat Nervenwirkungen zu erzielen. Auch Versuche, welche ich mit Baldrianinfus an Fröschen vornahm, verliefen ergebnislos. Ein Injiciren grösserer Infusmengen, welche vielleicht eine Wirkung hervorgerufen hätten, war bei solch kleinen Versuchstieren unmöglich. Ebensowenig konnte ich feinere Nervenwirkungen bei meinen Warmblütern beobachten, da die Tiere während des ganzen Versuches aufgespannt am Kymographion lagen. Jedoch scheint mir aus Gründen, auf die wir weiter unten noch zu sprechen kommen werden, die Angabe von POUCHET und CHEVALIER sehr plausibel, dass nach kleinen Dosen eine kurzdauernde Erregung, nach grösseren eine Lähmung des Centralnervensystems auftrete.

Hingegen können wir uns ein viel deutlicheres Bild machen von der *Wirkung des Baldrians auf die Zirkulation*. POUCHET und CHEVALIER constatirten stets ein geringes Absinken des Blutdrucks. Auch in meinen Versuchen war dies stets zu sehen nach Anwendung *grösserer* Dosen. (10 c.c. oder mehrmals 5 c.c. des Infuses 10 : 100 intravenös, desgl. beim Hunde nach dem Einguss von 25 : 100 in den Magen). Dagegen war nach kleinen Dosen regelmässig eine geringe Blutdrucksteigung zu constatiren, mit welcher auch eine Erhöhung der einzelnen Herzelevationen einherging. Letztere blieben gewöhnlich auch hoch (P. u CH. fanden sogar eine Erhöhung) bei langsam sinkendem Blutdruck. Ein eigentümliches Verhalten der Pulskurve beobachteten übereinstimmend POUCHET und CHEVALIER und ich. Die ersteren schreiben darüber : « Au bout d'un certain temps cette augmentation de l'énergie systolique et diastolique tend à disparaître, ce qui se voit facilement par la forme du tracé qui *ressemble plus ou moins à un clocher.* » Es ist dies wie die von den Autoren beigegebenen Kurvenbilder zeigen, dasselbe Phaenomen, welches ich bei meinen Versuchen fast jedes Mal beobachtete und als « regelmässige Schwankungen », « Wellen » des Blutdrucks in den Protokollen bezeichnet habe. Es ist fraglich, ob wir es in diesen vorübergehenden kurzen Senkungen des Blutdrucks, wie POUCHET und CHEVALIER meinen, mit zeitweiligem Versagen der Herzkraft zu tun haben oder mit kurzdauernden

Veränderungen im Gebiete der Vasomotion. Wir kommen später noch auf diesen Punkt zurück.

Die *Respiration* wird von Baldrian so gut wie garnicht beeinflusst.

Von den aus der Droge isolirten Stoffen wird von jeher das aetherische Oel als der Träger der Wirksamkeit angesprochen. Wir müssen uns daher zunächst zu den Untersuchungen wenden, welche mit diesem Präparat angestellt wurden.

Oleum Valerianae aethereum.

Mit dem aetherischen Oel stellte Bock (1) eine grosse Zahl von Tierversuchen an, zumeist an Fröschen. Er fand dabei, dass das Oel schon in kleinen Dosen eine Verminderung der Reflexerregbarkeit, der Athmungs- und Herztätigkeit veranlast. Die drei Organsysteme werden ziemlich gleichzeitig von der Vergiftung ergriffen. Die Verminderung der Reflexerregbarkeit ist so stark, dass selbst nach Strychnininjektionen durch vorherige gleichzeitige oder nachherige Application von Baldrianöl das Auftreten der Krämpfe verhindert werden kann.

Dasselbe Resultat erhielt Grisar (2) welcher vergleichende Untersuchungen mit Baldrianöl an Fröschen anstellte, welche mit Brucin, Strychnin oder kohlensaurem Ammoniak vergiftet waren.

Versuche am Warmblüter wurden ebenfalls von den genannten beiden Autoren in spärlicher Zahl ausgeführt, von Bock an Tauben, welche allgemeine Mattigkeit und sinkende Atemfrequenz zeigten, sowie an Katzen. Bei letzteren Versuchen wurde der Blutdruck gemessen, welcher jedes Mal nach einer intravenösen Injektion ein deutliches Absinken zeigte, zugleich sanken Pulsfrequenz und Atemfrequenz. Ausserdem zeigten die Tiere eine starke Verminderung der Reflexe.

Grisar prüfte Baldrianöl an einem Kaninchen, welches zwei Stunden nachher, nachdem es noch keine Erscheinungen einer Baldrianvergiftung gezeigt hatte, kohlensaures Ammoniak injizirt erhielt. Das Tier blieb vollständig normal, während ein mit der gleichen Dosis Ammoniakcarbonat vergiftetes — vorher nicht mit Baldrian behandeltes — Kontrolltier 15 Minuten nach der Injektion in die heftigsten Krämpfe verfiel, welche etwa 2 Stunden lang anhielten.

Baldrianöl bewirkt also ebenso wie andere aetherische Oele bei Kaltblütern wie Warmblütern eine Verminderung der Reflextätigkeit bei

---

(1) L. c.

(2) V. V. Grisar : *Experimentelle Beiträge zur Pharmacodynamik der aetherischen Oele.*, Inauguraldissert. Bonn, 1873.

normalen Tieren wie bei solchen, bei denen die Reflextätigkeit durch Krampfgifte gesteigert ist. Binz(1) nimmt nach den unter seiner Leitung angestellten Untersuchungen Grisar's an, dass diese aetherischen Oele sowohl auf die Reflexorgane im Rückenmarck wirken, (wie aus den Strychnin- und Brucinversuchen hervorgeht), als auch dadurch das sie die zerebralen krampferregenden Zentren beeinflussen (wie die Ammoniakversuche zeigen).

Da hiernach die Wirkung des Baldrianöls ziemlich gut studirt war, fügte ich nur noch einige Versuche am Warmblüter hinzu.

PROTOKOLLE.

Versuch VI.

Katze ♀, K. G. 2500 gr., erhält subcutan *5 c.c.* Baldrianöl. Nach einer halben Stunde beginnt das Tier, das etwas unruhig geworden war, und eigenartig schnappende Bewegungen machte, zu speicheln. Die Unruhe hält noch eine zeitlang an.

Nach 4 1/2 Stunde besteht noch immer Speichelfluss ; das Tier ist aber jetzt sehr ruhig, anscheinend somnolent.

Der Speichelfluss hört allmählich auf, und das Tier erscheint am nächsten Tage wieder normal.

Versuch VII.

Kaninchen ♀, K. G. 1350 gr., erhält subcutan *10 c.c.* Baldrianöl. Die Injektion ist schmerzhaft.

Nach einigen Minuten beginnt etwas Dyspnoe, das Tier wird unruhig.

50 Min. nach der Injektion erscheint das Tier recht lebhaft, hält den Kopf meist hoch, kriecht viel im Käfig umher, schnuppert, bewegt lebhaft die Löffel, leckt an den Lippen.

Sonst ist an dem Tiere nichts zu sehen. Es ist nach einer weiteren halben Stunde wieder anscheinend ganz normal.

Versuch VIII.

Kaninchen ♀, K. G. 1350 gr., schon zum vorigen Versuch benützt, anscheinend wieder ganz munter, wird ans Kymographion gelegt.

Nm. 12 h. 50′, B. D.: 94, A. F.: 42, K. T.: 39,5°, Z. T.: 25°. Das Tier wird nicht zugedeckt.
12 h. 53′, 10,0 c.c. Baldrianöl subkutan, K. T. : 39,3.
12 h. 55′, B. D. : 80, das Tier ist sehr ruhig.
12 h. 58′, » 66, K. T. : 39,1, A. F. : 44, die Atmung ist ruhig und regelmässig.
1 h. 0′, » 64
1 h. 5′, » 65, » 38,8, » 44, die einzelnen Atemzüge erscheinen vertieft, Z. T. : 26.
1 h. 25′, » 68, » 38,3, » 44, Z. T. : 26.
2 h. 55′, » 88, » 38,2, » 26.

Versuch abgebrochen. Das Tier erholt sich vollkommen.

---

(1) C. Binz : *Ueber einige Wirkungen aetherischer Oele.* Arch. f. experimentelle Patholog. und Pharmakol. Bd. V, S. 109.

Versuch IX.

Kaninchen ♀, K. G. 1500 gr.

Nm. 1 h. 0' erhält es *15 c.c.* Baldrianöl in ca. 60 c.c. Wasser mit Gummi arabicum gut verrieben als Emulsion in den Magen.

1 h. 20', das Tier sitzt geduckt in der Ecke, den Kopf nach unten gesenkt, die Atmung erscheint selten. A. F. : 40. Eigentümliche zuckende Bewegungen des ganzen Tieres entsprechend den Inspirationen.

1 h. 25', das Tier setzt sich auf, die Atmung wird beschleunigter, A. F. : 68.

1 h. 28', das Tier kriecht im Käfig umher, Löffelgefälse kolossal erweitert.

1 h. 47', das Tier hat sehr viel Kot von ziemlich weicher Konsistenz entleert. Sonst zeigt das Tier weiter nichts.

Am nächsten Tage erscheint das Tier schwach. Am dritten Tage wird es früh tot gefunden. Die Sektion zeigt eine heftige Rötung der Magen- und Dünndarmschleimhaut und starke Füllung der Bauchgefässe. Die Därme enthalten nur flüssige und gasförmige Massen. Die Nieren zeigen heftige akute Entzündung.

Meine Versuche bestätigen somit die Beobachtung Bock's über das Verhalten des Blutdrucks. Eine Verminderung der Atemfrequenz konnte ich jedoch nicht nachweisen. Möglicherweise stellt sich diese aber bei grösseren Dosen ein. Meine mit solch kleinen Dosen behandelten Tiere zeigten auch nichts von Lähmungserscheinungen, dagegen deutlich wahrnehmbare allgemeine Erregung.

Ich glaube daher, dass man dem aetherischen Oel der Baldrianwurzel ebenso wie der Gesamtdroge in kleinen Dosen eine erregende (reflexsteigernde?) Wirkung auf das *Nervensystem* zusprechen muss, wie sie auch von Pouchet und Chevalier mit ihrem Präparat an Fröschen festgestellt wurde. Nach grösseren Dosen zeigt sich dann beim Kaltblüter wie beim Wärmblüter starke Verminderung der Reflexe bezw. Lähmung.

Die Wirkungen auf die *Zirkulation* zeigen sich in sämtlichen vorliegenden Versuchen in einer Senkung des Blutdrucks. Ob dieser bei kleineren Dosen analog der Wirkung der aus der Gesamtdroge hergestellten Infuse ein Stadium der Blutdruckerhöhung vorausgeht, ist nicht zu sagen, jedoch halte ich es nach Analogie mit anderen Baldrianpräparaten für höchst wahrscheinlich.

Wir dürfen daher wohl annehmen, dass das wirksame Princip der Baldrianwurzel vollständig oder wenigstens zum grössten Teile im aetherischen Baldrianöl enthalten ist.

Es ist nun die Angabe weiter zu prüfen, welchem Bestandteil des Oeles die Wirksamkeit zukommt.

Leider sind wir bis zum heutigen Tage noch nicht genau über die Zusammensetzung des Baldrianöles unterrichtet. Während man früher die Valeriansäure als den wesentlichsten Bestandteil des Oeles ansprach, fand

schon 1845 PIERLOT in einem (offenbar alten) Baldrianöl nur 5 % Baldriansäure. Und die neueren Untersuchungen haben ergeben, dass in frischen Präparaten überhaupt keine Baldriansäure enthalten ist, sondern dass sich neben ca. 80 % Terpenen nur Borneol und Bornylester der Ameisen-, Essig- und Isovaleriansäure finden. Da indessen in älteren Präparaten Valeriansäure, wohl durch Oxydation aus den letztgenannten Körpern entstehend, sich findet, so wäre es immerhin möglich, dass die Wirkungen, welche mit — altem — Baldrianöl erzielt wurden, doch solche der Baldriansäure wären. Es schien daher zweckmässig zunächst einmal diese Säure bezw. deren Neutralsalze auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Valeriansäure.

Die Versuche zur Feststellung der Wirkung der Baldriansäure wurden sämtlich von allen Autoren mit dem Natronsalz der Säure angestellt. Die ältesten Versuche stammen von BOCK(1). Er fand in einer grossen Zahl von Froschversuchen, dass dieses Salz in grossen wie auch in recht kleinen Dosen eine Verringerung der Reflextätigkeit und Verminderung der Atemfrequenz hervorruft. Jedoch war die Beinflussung der Reflextätigkeit keine so intensive, dass durch Natrium valerianicum ebenso wie durch Baldrianöl durch Strychnin erzeugte Krämpfe hätten aufgehoben werden können.

Eine Einwirkung auf den Blutdruck konnte BOCK in verschiedenen Versuchen an Katzen nach Natrium valerianicum ebenfalls nicht beobachten.

Später untersuchte H. MAYER(2) das baldriansaure Natron. Er sah beim Kaninchen Mattigkeit, bei Hunden und Katzen Schläfrigkeit und Somnolenz auftreten.

Neuerdings sind nun ausführlichere Untersuchungen mit diesem Präparat im hiesigen Institut von HARRAS(3) angestellt worden. Er fand beim Frosch schon nach kleinen Dosen beginnend, nach grösseren Gaben stärker ausgeprägt allgemeine Lähmungserscheinungen auftreten, welche sich auch auf die Atmungstätigkeit erstreckten. Die Reflexe erloschen hierbei nicht auffallend früh Nach grossen Dosen wurde auch die Herztätigkeit schwächer, und es trat schliesslich Herzstillstand ein.

Auch beim Kaninchen wird nach HARRAS das Vergiftungsbild durch eine sich allmählich entwickelnde allgemeine Lähmung beherrscht. Indessen

(1) L. c.

(2) L. c.

(3) P. HARRAS: *Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide.* Dieses Archiv. Bd. XI, p. 431.

sind sehr grosse Dosen (2 bis 5 gr.) dazu notwendig. Nach kleineren Dosen sieht man statt dessen eine Steigerung der Reflexe, Zunahme der Puls- und Atemfrequenz und Muskelzittern.

Wir haben es also hier mit einem gänzlich anderen Wirkungsbilde zu tun als bei den bisher besprochenen Präparaten. Besonders zeigt sich ein Unterschied im Verhalten der Reflextätigkeit und der Zirkulation. *Es ist daher keinesfalls zulässig etwa in der Valeriansäure das wirksame Prinzip des Baldrianöls zu erblicken.*

Die Ester der Valeriansäure.

Im Baldrianöl sind wie oben schon gesagt vor Allem auch Ester der niederen Fettsäuren, besonders der Isovaleriansäure, enthalten. Es war daher meine Aufgabe, nunmehr derartige Substanzen auf ihre eventuelle « Baldrianwirkung » zu prüfen. Ich benützte dazu den im Baldrianöl enthaltenen *Isovaleriansäurebornylester* und den *Isovaleriansäurementhylester,* welch letzterer bekanntlich in Mischung mit Menthol als « Validol » im Handel ist.

Isovaleriansäurebornylester

ist eine farblose, eigentümlich baldrianartig riechende Flüssigkeit, unlöslich in Wasser.

Örtlich applicirt erzeugt die Substanz auf Schleimhäuten Brennen und Rötung. Ueber die resorptiven Wirkungen verschafften eine Anzahl von Tierversuchen ein Urteil, von denen einige mitgeteilt werden sollen.

PROTOKOLLE.

Versuch X.

Mittelgrosse *Rana fusca* erhält Nm. 5 h. 35′ mittels Pipette in eine Hauttasche am Rücken *2 Tropfen* der unverdünnten Substanz : grosse Unruhe offenbar infolge der schmerzhaften Reizung der Injektion ; sonst zeigt das Tier nichts weiter.

Am nächsten Tage ist der Frosch wieder anscheinend ganz normal. Er erhält :

Vm. 11 h. 35′, *0,5 cc.* in derselben Weise wie am Tage vorher.

Nm. 12 h. 10′, das Tier ist schwach geworden, kann sich auf den Rücken gelegt nicht mehr aufsetzen, zieht auch spontan nicht mehr an. Setzt man den Frosch auf, so kann er gereizt noch sehr gut springen. Atmung noch gut im Gange.

12 h. 15′, die Atmung wird oberflächlich.

12 h. 18′, Atmung nur noch ganz schwach. Auf den Rücken gelegt bleibt das Tier mit abgezogenen Beinen wie gelähmt liegen. Umgedreht sitzt der Frosch nicht mehr aufrecht, sondern liegt mit dem Kopf auf den Boden auf, schlägt aber auf Reize noch kräftig aus.

1 h. 0', Atmung steht; sonst dasselbe Bild, **Muskelflimmern.** Das Herz schlägt kräftig und regelmässig.

1 h. 20', der Frosch zieht immer noch an.

3 h. 30', der Frosch liegt anscheinend völlig gelähmt da und lässt sich jede gegebene Stellung gefallen, doch reagirt er auf stärkeres Kneifen mit kräftigem Ausschlagen und zeigt ausgesprochene Irridation der Reflexe. Das Herz schlägt noch schwach.

Am nächsten Morgen ist der Frosch tot.

Versuch XI.

Kaninchen ♂, K. G. 2400 gr. erhält Vm. 11 h. 55', *1 gr.* in ca. 40 c.c. Wasser mittels Schlundsonde in den Magen. Das Tier zeigt darauf nichts Auffallendes, vielleicht ein klein wenig Aufgeregtheit.

Versuch XII.

Kaninchen ♀, K. G. 1600 gr. erhält Nm. 12 h. 45', wie oben *2,5 gr.* in den Magen Das Tier zeigt danach etwas Aufregung, sonst nichts.

Nm. 6 h. 15', die — geringe — Aufregung scheint noch zu bestehen.

Am nächsten Tage,

Vm. 11 h. 28', erhält es ebenso *5,0 gr.* in den Magen,

Nm. 12 h. 15', das Tier ist etwas aufgeregt, hat auch ein wenig Dyspnoe.

Nm. 3 h. 30', das Tier ist immer noch etwas aufgeregt, macht Männchen etc., zeigt aber sonst nichts Auffallendes mehr.

Versuch XIII.

Dasselbe Kaninchen, anscheinend wieder ganz normal, kommt ans Kymographion und erhält Nm. 12 h. 48' und 12 h. 59' je *1,0 gr.* subkutan. In keinem Falle zeigt sich ein Einfluss auf den Blutdruck. Derselbe wird bis Nm. 4 h. 15' viertelstündlich aufgeschrieben und erweist sich stets gleichbleibend hoch. Ebenso ist die Körpertemperatur, obgleich das Tier nur unvollkommen zugedeckt war, nur unwesentlich gesunken.

ISOVALERIANSÄUREMENTHYLESTER

ist eine farblose stark pfefferminzartig riechende Flüssigkeit; unlöslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, siedet bei 150°.

Dieses Präparat wurde bereits von HARRAS an Fröschen und Kaninchen in zahlreichen Versuchen geprüft. Er schildert das Vergiftungsbild an Fröschen fast genau so, wie wir es oben für den Isovaleriansäurebornylester kennen gelernt haben. Er sagt darüber : « das ganze Bild macht den Eindruck eines Zustandes schwerster Benommenheit und nicht eigentlich motorischer Paralyse. » Interessant ist es, dass er auch bei diesem Präparat einmal nach mehrstündiger Vergiftung Streckkrämpfe und klonische Zuckungen der Extremitäten beobachtete.

Ebenso sah er bei Kaninchen nach subkutaner Darreichung von Dosen bis zu 3 gr. nichts weiter als eine gewisse Erregung und Unruhe. Nach intravenöser Injektion geht das Tier unter allmählich zunehmender

Schwäche, Ataxie und Dyspnoe nach einigen Stunden an Lungenoedem zu Grunde.

Mit diesen Versuchen von Harras stimmen auch die meinen vollkommen überein. Ich will mich daher darauf beschränken, nur das Protokoll eines Blutdruckversuches mitzuteilen.

Versuch XIV.

Kaninchen ♀, K. G. 2000 gr., kommt d. 29. I. ans Kymographion.

Vm.	11 h. 30′	B. D. :	115.		
	11 h. 38′	»	108, K. T. :		36°9, Z. T. : 19°0.
	11 h. 44′	»	104, *subkutane Injektion* von *2,0 gr.*		
	11 h. 54′	»	101, K. T. :		37°2, Augen tränen.
	11 h. 59′	»	106,	»	37°2, Z. T. : 19°0.
Nm.	12 h. 5′	»	106,	»	37°2.
	12 h. 10′	»	106,	»	37°2.
	12 h. 25′	»	112,	»	37°2, starkes Tränen der Augen.
	12 h. 35′	»	106,	»	37°2.
	12 h. 40′	»	106,	»	37°2.
	12 h. 50′	»	106,	»	37°2.
	1 h. 0′	»	104,	»	37°4, starkes Tränen.
	1 h. 13′	»	109,	»	37°45, *Injektion : 4,0 gr.*
	1 h. 17′	»	106,	»	37°45.
	1 h. 22′	»	106,	»	37°45.
	1 h. 37′	»	104,	»	37°55.
	2 h. 0′	»	108.		
	2 h. 20′	»	112.		
	2 h. 40′	»	110.		
	3 h. 0′	»	110.		
	3 h. 20′	»	112.		
	3 h. 40′	»	112, gelegentlich plötzliche Steigerungen bis 124 mit folgendem raschen Absinken auf die Durchschnittshöhe.		
	3 h. 50′	»	112.		
	4 h. 0′	»	108.		
	4 h. 10′	»	112.		
	4 h. 30′	»	112.		
	4 h. 50′	»	114.		
	5 h. 40′	»	112, immer noch diese plötzlichen Anstiege, K. T. : **37°2** !		

Das Tier wird vom Kymographion genommen.

30. I., das Tier ist anscheinend normal und frisst gut.

31. I., desgl., jedoch ist das Körpergewicht gesunken. K. G. : 1725 gr.

1. II., das Tier sieht schlecht aus. K. G. : 1630 gr.

3. II., das Tier sieht sehr schlecht aus, hat keinen Appetit. K. G. : 1480 gr.

5. II., Vm., liegt das Tier im Sterben. Es wird sofort obduciert.

Sektionsbefund : Beide Lungen voller Blutungen und disseminirter Entzündungen.

— Nieren: Oberfläche fleckig, auf dem Schnitt erscheint die Rinde stark verschmälert, die Zeichung des Markes ist verwaschen und kaum zu erkennen. — Muskatnussleber. — Därme voll flüssiger Massen.

Wir sehen demnach bei den Estern der Baldriansäure im Gegensatz zu der Säure selbst bezw. deren Neutralsalzen Wirkungen, welche dem entsprechen, was wir oben als das Wirkungsbild des Baldrians bezeichnet haben.

Die Wirkungen der Baldriansäureester sind ungefähr folgendermassen zu charakterisiren:

Beim *Kaltblüter* entwickelt sich eine allgemeine (zentrale), eigenartige motorische Paralyse. Daneben sieht man aber auch eine Irradiation der Reflexe, gelegentlich auch wohl Krämpfe auftreten. Diese letztere Wirkung unterscheidet die Ester wesentlich von der Säure.

Beim *Warmblüter* entwickelt sich zunächst eine allgemeine, wenn auch geringgradige *Aufgeregtheit,* — die nach der Säure ebenfalls fehlt. Zweitens ist das *Verhalten des Blutdrucks* sehr charakteristisch. Er bleibt fortwährend hoch, zeigt sogar in der ersten Zeit nach der Applikation meist eine geringe Steigerung. Erst nach grösseren Dosen und bei länger dauernder Vergiftung entwickelt sich später ein Stadium, welches durch das Auftreten eigenartiger plötzlicher Senkungen, die sofort wieder durch rasche Anstiege gefolgt sind, charakterisirt ist. Ein ganz ähnliches Bild bot uns ja die Blutdruckkurve nach Baldrianöl. Von hohem Interesse ist aber die Tatsache, dass auch bei Tieren, welche stundenlang am Kymographion aufgebunden lagen, dennoch kein Sinken des Blutdrucks eintrat, was doch nach so langer Zeit bei normalen Tieren die Regel ist.

Ein ganz analoges Verhalten zeigte die *Körpertemperatur.* Auch diese blieb bei derartig aufgebundenen Tieren, auch wenn sie nur höchst mangelhaft zugedeckt waren, stundenlang auf ihrer Höhe.

Beim Menthylester scheint, wie das zuletzt mitgeteilte Protokoll ergiebt, noch eine sehr ausgesprochene Blut, bezw. Protoplasmagiftwirkung hinzuzukommen.

Indessen trotz der vielen Analogieen zwischen den Wirkungen der Baldrianester und denen der Präparate aus der Gesamtdroge, sind wir doch nicht berechtigt die in der Droge bezw. dem Oel enthaltenen Baldrianester ohne Weiteres als die Träger der Wirkung zu bezeichnen. Wie oben schon mitgeteilt, ist ja die Menge der z. B. im Oel enthaltenen Ester im Vergleich zu den anderen Substanzen nur eine sehr geringe. Beruhte also die ganze Wirkung des Oeles auf diesen Estern, so müssten diese, namentlich der im Oel vorhandene Bornylester, quantitativ bedeutend stärker wirksam sein als das Oel. Dies ist aber, wie die mitgeteilten Proto-

kolle zeigen, durchaus nicht der Fall. Wir müssen also für die Wirksamkeit des Oeles und der Gesamtdroge auch noch andere Componenten verantwortlich machen; höchstens dürfen wir den Bornylester als *eine* der wirksamen Substanzen bezeichnen.

Wir gingen nun daran zu untersuchen, ob sich jene Wirkungen, die wir als characteristisch für die « Baldrianwirkung » erkannt hatten, auch noch bei anderen Abkömmlingen der Valeriansäure wiederfänden. Ich wurde hierbei sehr wesentlich von Herrn Dr. A. LIEBRECHT, in Frankfurt a/M., unterstützt, welcher eine sehr grosse Zahl von Valerianpräparaten für unsere Untersuchungen herstellte.

Von den verschiedenen Gruppen, welche untersucht wurden, fanden wir nur bei einer, nämlich den Amiden der Valeriansäure ausgesprochene « Baldrianwirkungen ». Ich will daher über diese Gruppe zuerst berichten.

Die Amide der Valeriansäure.

Zur Untersuchung kamen: *Valeramid, Valeraethylamid, Valerdimethylamid, Valerdiaethylamid, Valerdipropylamid, Valerdiamylamid* und *Valermenthylamid.* Einige von ihnen, nämlich Valeramid, Valeraethylamid, Valerdimethylamid und Valerdiaethylamid wurden im hiesigen Institut auch von HARRAS untersucht. Derselbe hat über seine Befunde bereits in der wiederholt erwähnten Arbeit berichtet. Ich werde mich in Folgendem daher kurz fassen und von meinen Versuchen nur jene erwähnen, welche als eine Ergänzung der HARRAS'schen dienen können.

VALERAMID.

$CH_3.(CH_2)_3.CO.NH_2$. — Aussehen und physikalisches Verhalten siehe bei HARRAS.

An einigen *Kaninchen* von 1400 bis 1600 gr. wurde nach subkutaner Application von 0,25 bis 1,0 gr. in 5 bis 18 c.c. Wasser gelöst, nichts weiter beobachtet als eine gewisse Aufregung. Nach 3 gr. sah HARRAS bei einem 1825 gr. schweren Kaninchen Taumeln und Schwanken.

Auch beim *Frosch* beobachtete er Lähmung und Erlöschen der Reflexe, daneben aber auch Muskelflimmern, Tremor und klonische Krämpfe.

VALERAETHYLAMID.

$CH_3.(CH_2)_3CO.NH.(C_2H_5)$. — Beschreibung der Substanz siehe bei HARRAS.

Beim *Frosch* fand dieser Verminderung der Atemtätigkeit, der Reflexe und der Motilität schliesslich Lähmung bei erhaltener Sensibilität.

Kaninchen boten das gleiche Bild einer motorischen Parese wie nach Valeramid, jedoch in höherem Grade, ausserdem zeigten sie Zuckungen, Reflexübererregbarkeit (aber Schwinden des Pupillarreflexes) und Zittern.

Bei einem Blutdruckversuche an einem 1500 gr. schweren Kaninchen sank nach subkutaner Injektion von 0,5 gr. der Blutdruck innerhalb 15 Minuten von 98 auf 86 mm. Hg., dann innerhalb weiterer 2 Stunden auf 82 mm. Hg.

VALERDIMETHYLAMID.

$CH_3.(CH_2)_3.CO.N(CH_3)_2$.— Ueber die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Substanz siehe bei HARRAS.

Am *Frosch* bewirkte das Präparat zu 0,1 gr. in 10 %-Lösung in den Kehllymphsack gespritzt, nach 5 Minuten Stupor; doch macht das Tier noch spontane Bewegungen, denen aber ein Intentionszittern vorausgeht. Nach 12 Minuten ist das Tier vollkommen gelähmt, während das Herz noch gut schlägt. Erst nach 4 Stunden erfolgt Herzstillstand.

Dieses lange Intaktbleiben des Herzens sieht man noch deutlicher nach kleineren Dosen. Nach 0,05 gr. trat nach 16 Minuten vollständige Lähmung ein, das Herz schlug aber noch 3 Tage lang.

Auf noch kleinere Dosen sieht man das nach grösseren Dosen nur angedeutete Stadium der Erregung im Anfang der Wirkung deutlicher ausgeprägt. So zeigte ein Frosch auf 0,02 gr. nach einer halben Stunde Stupor, sodass er sich auf den Rücken legen liess, bei guter Atmung, daneben aber deutliche Irradiationen der Reflexe und Intentionszittern. Nach einer weiteren halben Stunde waren die Lähmungserscheinungen kaum weiter fortgeschritten, dagegen bestand ausgesprochene Reflexübererregbarkeit.

Beim *Kaninchen* lässt sich das geschilderte Anfangsstadium kaum beobachten. Auf 0,25 gr. pro Kgr. Tier subkutan in 5 %-Lösung sieht man zwar nach einigen Minuten eine gewisse Unruhe; eine weitere Wirkung kommt nicht zu stande.

Auf grössere Dosen entwickelt sich dann bald Narkose, wie aus folgendem Protokoll zu ersehen ist.

Versuch XV.

Kaninchen ♂, K. G. 2000 gr., erhält

Nm. 12 h. 50′, 1,5 gr. Valerdimethylamid in 10 c.c. Wasser subkutan injicirt. Die Injektion ist anscheinend reizlos.

1 h. 0′, das Tier torkelt und sitzt mit auf die Unterlage gesenktem Kopf da.

1 h. 3′, das Tier ist sehr schwach und liegt mit dem Vorderkörper auf der Seite

Nm. 1 h. 5', es lässt sich auf die Seite legen und ist ganz schlaff.
1 h. 10', das Tier ist anscheinend völlig betäubt, reagiert kaum noch auf schmerzhafte Reize, Kornealreflex ist vorhanden, Atmung und Herzschlag intakt; A. F. : 48, P. F. : 200.
1 h. 28', dasselbe Bild, A. F. : 44, P. F. : 152.
1 h. 32', das Tier versucht sich aufzurichten, bleibt aber umgelegt wieder ruhig liegen.
1 h. 50', es setzt sich auf und wird munter.

Dasselbe Bild der Narkose erhält man nach Darreichung des Präparates per os, doch sind alsdann grössere Dosen notwendig : etwa 3 gr. pro Kgr. Tier.

Das Verhalten des *Blutdrucks* ist aus folgenden Versuchen zu ersehen :

Versuch XVI.

Dasselbe Kaninchen wie in Versuch XV. wird ans Kymographion gelegt.

Nm. 1 h. 5', B. D. : 92.
1 h. 7', » 92, 1,5 gr. Valerdimethylamid subkutan.
1 h. 10', » 90.
1 h. 12', » 92
1 h. 14', » 90.
1 h. 18', » 84.
1 h. 22', » 94, völlige Schlaffheit der Muskeln, Kornealreflex erhalten.
1 h. 28', » 80.
1 h. 31', » 82.
1 h. 36', » 84.
1 h. 49', » 82, auf schmerzhafte Reize an der Nasenschleimhaut reagirt das Tier nur mit vorübergehender leichter B. D.-Steigerung. Kornealreflex verschwunden, also Narkose.
2 h. 1', » 84.
2 h. 15', » 84, die Narkose schwindet, der Versuch wird abgebrochen.

Der Blutdruck wird also durch eine eben narkotisirende Dosis kaum beeinflusst. Nach grossen Dosen — auch per os gereicht — kommt es jedoch zu Blutdrucksenkung und schliesslich Herzstillstand.

Versuch XVII.

Kaninchen ♂, K. G. 1520 gr.. kommt ans Kymographion.

Nm. 12 h. 20', B. D. : 84.
12 h. 25', » 84, Eingiessung von 4,0 gr. Valerdimethylamid in 30 c.c. Wasser gelöst mittels Schlundsonde in den Magen.
12 h. 27', » 52.
12 h. 30', » 78.
12 h. 32', » 50, tiefe Narkose.
12 h. 34', » 38.
12 h. 37', » 18.

Nm. 12 h. 38', » 14.
12 h. 40', » 18.
12 h. 41', » 6.
12 h. 42', Herzstillstand.

Die sofort vorgenommene Sektion zeigt nichts als Stauung in den Unterleibsorganen. Die Schleimhaut ist kaum gerötet.

Da es nicht gelang durch subkutane Applikation oder Darreichung per os beim Warmblüter das beim Frosch so deutlich ausgesprägte erste Stadium der gesteigerten Reflextätigkeit zu erhalten, so wurden noch einige Versuche angestellt das Mittel *perkutan* einzuverleiben.

Valerdimethylamid ist sowohl mit Wasser als mit Oel unbegrenzt mischbar, sodass eine Aufnahme durch die unverletzte Epidermis wohl möglich ist. Es wurden daher Verreibungen des Präparates in verschiedenen Konzentrationen mit Olivenöl und mit Lanolin und schliesslich auch das unverdünnte reine Präparat Kaninchen auf glattrasierte Hautstellen eingerieben. Indessen trat hiernach niemals eine Wirkung ein.

Während das Valeramid und die bis jetzt besprochenen Derivate desselben beim Warmblüter also nichts von einem erregenden Anfangsstadium zeigen, wie wir es beim Kaltblüter sehen und bei den Estern der Valeriansäure auch beim Warmblüter beobachtet haben, wird bei den höher alkylirten Amiden dieses Stadium so deutlich ausgeprägt, dass es überhaupt das ganze Vergiftungsbild beherrscht, während die narkotische Wirkung beim Warmblüter mehr in den Hintergrund tritt.

Valerdiaethylamid.

$CH_3(CH_2)_3.CO.N(C_2H_5)_2$, eine farblose Flüssigkeit von eigenartigem, fenchelähnlichen Geruch und scharfem, brennenden Geschmack, ist zu etwa 7 % in Wasser löslich, mit Aether, Alkohol und Olivenöl in unbegrenztem Verhältnis mischbar, Sp. 207 bis 210°.

Das Präparat ist von Harras bereits untersucht worden, jedoch sind seine Beobachtungen, namentlich inbezug auf die Wirkungen kleiner Dosen, zu ergänzen.

Frösche (Rana fusca und Rana esculenta) reagiren auf 0,01 gr. mit allgemeiner Parese. Sie sitzen schon nach einer Viertelstunde stumpf da, der Kopf liegt auf dem Boden. Nach einer weiteren Viertelstunde steht die Atmung; jedoch lässt sich das Tier nicht auf den Rücken legen, im Gegenteil zeigt es beim Versuch es umzulegen wie überhaupt beim Anfassen deutliche Irradiationen der Reflexe und eine gewisse nervöse Unruhe, welche eine zeitlang nach dem Anfassen anhält. Sonst liegt das Tier stumpfsinnig da; es erholt sich im Verlauf einiger Stunden vollständig.

Nach grösseren Dosen : 0,02 gr. tritt nach wenigen Minuten allgemeine (zentrale) motorische Lähmung ein, von der jedoch das Herz zunächst nicht betroffen wird. Erst nach 24, manchmal auch erst nach 48 Stunden erfolgt Herzstillstand.

Am *Warmblüter* hat HARRAS eine eigentümliche nervöse Erregung festgestellt, welche nach grossen Dosen in direkte Krämpfe überging, welche den Tod des Tieres herbeiführen konnten. Sonst schloss sich an das Krampfstadium eine vollkommene Narkose mit Lähmung der willkürlichen Motilität, jedoch teilweise erhaltenen Reflexen.

Aehnliches zeigten meine Versuche am Kaninchen, von denen einige Protokolle folgen sollen.

Versuch XVIII.

Kaninchen ♀, K. G. 1320 gr.

Vm. 11 h. 26', 0,25 gr. Valerdiaethylamid in 5 % Lösung subkutan.
11 h. 30', das Tier ist sichtlich aufgeregt, die Atmung leicht dyspnoïsch.
11 h. 46', die Aufregung ist sehr stark geworden; fortwährende Unruhe.
11 h. 50', stark reflexübererregbar, springt manchmal hoch in die Höhe; Löffel aufgerichtet, ihre Gefässe stark gefüllt, Atmung beschleunigt;
Nm. 12 h 15', dasselbe Bild, Dyspnoe hat zugenommen.
12 h. 25', Löffelgefässe sind bald (namentlich nach einer starken Muskelaktion : Sprung) maximal verengt, im nächsten Moment maximal erweitert. Dieses Spiel aber auch beim Stillsitzen zu beobachten.
12 h. 45', Empfindsamkeit und Aufregung hat noch zugenommen. Auf Reizung (Anfassen) erfolgt mitunter Schreien.
1 h. 0', dasselbe Bild. Das Tier macht fortwährend Männchen und verfolgt mit Neugierde alles, was im Zimmer und vor dem Fenster vorgeht.
1 h. 15', das Tier wird etwas ruhiger.
2 h. 15', anscheinend wieder normal.

Die Wirkung einer grösseren Dosis zeigt folgendes Protokoll.

Versuch XIX.

Kaninchen ♀, K. G. 2300 gr.

Nm. 5 h. 30', 0,75 gr. Valerdiaethylamid in 5 % Lösung subkutan.
5 h. 35', die Unruhe beginnt, das Tier macht Männchen, fällt aber dabei manchmal um.
5 h. 38', heftiger Bewegungsdrang, rennt gegen die Scheiben des Käfigs.
5 h. 39', Zittern am ganzen Körper, Dyspnoe.
5 h. 40', das Tier stürzt um, und es beginnen heftige Krämpfe, zunächst Drehbewegungen, dann Laufkrämpfe, Opisthotonus, Streckrämpfe über den ganzen Körper.
5 h. 42', fortwährend Krämpfe, Pupillen eng, Reflexe erhalten, Dyspnoe, stürmische Herztätigkeit.
5 h. 43', erneuter starker Anfall, dabei vorübergehend Atmungsstillstand.

Nm. 5 h. 46', das Tier liegt auf der Seite, fortwährend in Zuckungen und Krämpfen, die in den verschiedensten Formen als allgemeine zeitweilig klonische Krämpfe oder als lokalisierte Krämpfe (Kau-, Lauf-, Nickkrämpfe, Trismus, Opistotonus), auftreten. Dabei fortwährend stärkste Dyspnoe, niemals Atemstillstand, Reflexe erhalten.

5 h. 58', die Krämpfe lassen etwas nach, es tritt Erschöpfung ein, die Atmung wird selten, Reflexe erhalten.

5 h. 59', nur noch einzelne schnappende Atemzüge.

6 h. 0', das Tier ist tot. Die sofort vorgenommene Obduktion ergiebt nur starke Füllung der Bauchgefässe und venöse Stauung.

Weitere Versuche haben gezeigt, dass dieselbe eigenartige Erregung, nur in schwächerem Masse, auch schon auf geringere Dosen (0,1 gr. : 1 Kgr. Tier) auftritt, Namentlich ist das Spiel der Löffelgefässe schon zu beobachten, wenn auch die anderen Erregungserscheinungen noch sehr gering sind. Eine Abstumpfung dagegen scheint nicht so leicht einzutreten. Man kann bei demselben Tier durch wiederholte kleine Gaben immer wieder dasselbe Wirkungsbild hervorrufen.

Auch nach der Darreichung per os kann man die gleiche Wirkung erzielen. Natürlich sind alsdann grössere Dosen notwendig. Man braucht vom Magen aus etwa 0,5 gr. pro Kgr. Tier. Bei dieser Darreichung sieht man nicht selten nach einem leichten Erregungsstadium einen stuporösen Zustand auftreten, der einige Stunden anhält.

Das Verhalten der *Reflexe* ist nicht bei allen Tieren das gleiche. Während meist, wie oben mitgeteilt, die Reflexe erhalten bleiben, war bei einem Tier, welches zur besseren Beobachtung während des Versuches aufgebunden war auf 0,25 gr. subkutan der Kornealreflex nach 25 Minuten vorübergehend erloschen.

Bei diesem Tier wurde auch das Verhalten der *Eigenwärme* kontrolliert. Die Wärmeproduktion ist anscheinend während des Erregungsstadiums (wie bei allen Krampfgiften) infolge der starken Muskeltätigkeit gesteigert (1). Daneben findet aber auch infolge der zu Abkühlung führenden Körperstellungen des Tieres (aufgerichtete Löffel, gespreizte Haltung der Extremitäten), der starken Dyspnoe und der zeitweilig reichlichen Blutfüllung der Hautgefässe eine vermehrte Wärmeabgabe statt. Daher wird sich, je nachdem die letztgenannten Momente oder die Vermehrung der Muskeltätigkeit überwiegen, die Eigenwärme des Tieres entweder

(1) Anmerkung : Näheres über das Verhalten der Eigenwärme nach krampferzeugenden Giften siehe in meiner Arbeit : *Die Aenderungen der Eigenwärme während der Strychninvergiftung*. Dieses Archiv., Bd. V., S. 111.

vermindert oder vermehrt erweisen. Meist scheint — so lange nicht Erschöpfung nach heftigen Krämpfen eingetreten ist — das letztere der Fall zu sein. Aufgebundene ungenügend zugedeckte Tiere zeigen nach Applikation dieses Präparates auch längere Zeit keine oder doch nur sehr geringe Abkühlung. So sank auch bei dem erwähnten Kaninchen die Eigenwärme innerhalb 3 Stunden nur um 0,3° während die Zimmertemperatur constant 18,5°, aufwies.

Auch andere Warmblüter reagiren auf Valerdiaethylamid in gleicher Weise wie Kaninchen. So zeigte eine Katze von 3500 gr. auf 0,5 gr. subkutan schon nach 10 Minuten starke Erregung, die sich immer mehr steigerte. Das Tier lief jammernd im Käfig umher, kletterte an den Stäben der Wände und der Decke herum dabei waren Ohren und Schwanz in fortwährender Bewegung. Gelegentlich machte die Katze auch einige groteske Sprünge. Dabei besteht Dyspnoe und fortwährender heftiger Speichelfluss. Dieser Zustand hielt beinahe 2 Stunden lang an.

Das Verhalten des *Blutdrucks* wurde an einer Anzahl Kymographionversuche geprüft. Dabei zeigte sich, dass nach *grossen* Dosen, wie auch Harras schon mitgeteilt hat, der Blutdruck infolge allmählich eintretenden Herzstillstandes sinkt.

Versuch XX.

Kaninchen ♀, K. G.: 1300 gr.

Vm.	11 h. 50′,	B. D.:	96.
	11 h. 52′,	»	100.
	11 h. 54′,	»	102.
	11 h. 58′,	»	98, subkutane Injektion von 0,5 gr. Valerdiaethylamid. Das Tier wird dabei unruhig, und der B. D. steigt vorübergehend, um gleich wieder zu fallen.
	12 h. 0′,	»	90, sinkt rapide.
Nm.	12 h. 1′,	»	42.
	12 h. 2′,	»	38, Atmung seltener.
	12 h. 3′,	»	30.
	12 h. 4′,	»	20, Atemzüge ganz vereinzelt, Herzstillstand, Tod.

Auf *kleinere* Dosen zeigt dagegen der Blutdruck regelmässig eine deutliche länger andauernde Steigung.

Versuch XXI.

Kaninchen ♂, K. G.: 2450 gr.

Nm.	12 h. 1′,	B. D.:	86.
	12 h. 5′,	»	80.

Nm. 12 h. 7', » 86, subkutane Injektion von 0,2 gr. Valerdiaethylamid in 5 %. Lösung.
12 h. 15', » 82, Atmung etwas forcirter, manchmal kleine Erregungen mit vorübergehender B. D. Steigerung.
12 h. 17', » 84.
12 h. 19', » 90.
12 h. 20', » 92.
12 h. 21', B. D.: 94, B. D. noch schwankend, aber allmählich steigend. Das Tier ist sehr empfindlich, reagirt auch auf leichte Erschütterung und rein akustische Reize mit B. D.-Steigung und forcirter Atmung.
12 h. 25', » 102.
12 h. 26', » 105.
12 h. 28', » 108, Löffelgefässe stark gefüllt, Atmung dyspnoïsch.
12 h. 32', » 102.
12 h. 35', » 98, immer noch starke Dyspnoe.
12 h. 38', » 98.
12 h. 42', » 98, die Blutdruckkurve zeigt gelegentlich jene eigenartigen, oben schon geschilderten regelmässigen Schwankungen.
12 h. 46', » 94.
1 h. 15', » 80, das Tier erscheint jetzt ruhiger, doch besteht noch Dyspnoe, der Versuch wird abgebrochen.

Versuch XXII.

Kaninchen ♀, K. G., 1320 gr., kommt ans Kymographion.
Vm. 11 h. 25', B. D.: 92.
11 h. 32', » 94, subkutane Injection: 0,25 gr., K. T.: 37,3°, Z. T.: 19,0°.
11 h. 36', » 90.
11 h. 40', » 110.
11 h. 41', » 115, K. T: 37,25°.
11 h. 42', » 128, das Tier erscheint sehr ruhig: es besteht keine Spur einer Reflexübererregbarkeit, im Gegenteil scheint es gegen gelinde Reize weniger empfindlich zu sein als ein normales Tier.
11 h. 50', » 118, K. T.: 36,8°.
11 h. 54', » 114.
11 h. 57', » 114, Kornealreflex erloschen, K. T.: 36,6°.
Nm. 12 h. 5', » 102, K. T.: 36,5°.
12 h. 18', » 100.
12 h. 22', » 98.
12 h. 30', » 94, K. T.: 36,2°, das Tier wird losgebunden, Kornealreflex fehlt.
12 h. 54', Kornealreflex träge vorhanden.
12 h. 58', Kornealreflex prompt, das Tier erscheint wieder normal.

Bei diesem Versuch ist die Beobachtung interessant, dass der Blutdruck steigt und auch hoch bleibt, während sichtlich keine Erregung mehr

besteht, ja wie das Schwinden des Kornealreflexes beweist, sogar bereits das Stadium der Narkose erreicht ist. Dafür spricht auch das Verhalten der Eigenwärme. Zunächst bleibt die Körpertemperatur auf gleicher Höhe, von 11 h. 50' ab sinkt sie ziemlich rasch, während gleichzeitig der Kornealreflex verschwindet.

Dasselbe Verhalten des Blutdrucks zeigten auch sämtliche weiteren Versuche am Kymographion. Bei einigen derselben wurde mittels eines Hürthle'schen Federmanometers neben der durch ein Hg.-Manometer registrierten durchschnittlichen Blutdruckkurve die Höhe der einzelnen Herzelevationen aufgeschrieben. Es zeigte sich, dass in Stadien der Blutdrucksteigerung auch regelmässig die Höhe der einzelnen Herzelevationen vergrössert ist. Wir dürfen also die beobachtete Blutdrucksteigerung wohl nicht nur als eine Folge peripherer Gefässverengerung ansehen, sondern müssen vielmehr auch eine direkte Beeinflussung der Herztätigkeit daneben annehmen. Die wiederholt beobachteten regelmässigen Blutdruckschwankungen, welche dem Valerdiaethylamid ebenso wie einigen der oben besprochenen Valerianverbindungen und vor Allem auch den aus der Gesamtdroge hergestellten Präparaten zukommen, muss man jedoch wohl ausschliesslich als eine Folge der wechselnden Füllung der peripheren Gefässe auffassen, wie man sie ja gerade bei diesem Präparat an dem eigentümlichen, oben geschilderten Spiel der Löffelgefässe direkt beobachten kann.

Ausser diesen resorptiven Wirkungen kommt dem Valerdiaethylamid ebenso wie den anderen untersuchten Valerianamiden und Valerianestern noch eine eigenartige *örtliche Wirkung* zu.

Unverdünnt auf Schleimhäute gebracht ist nichts von einer Reizwirkung wahrzunehmen. Jedoch rufen sie beim Einnehmen in unverdünnter Form (ähnlich dem Menthol und der Kampherarten) im Munde, Rachen und Magen zunächst ein intensives Gefühl von Kälte und dann ein kräftiges Brennen hervor, ohne dass aber, wie gesagt, an den betroffenen sichtbaren Schleimhäuten irgend eine pathologisch-anatomische Veränderung wahrzunehmen wäre. In verdünnter Form, z. B. in 4 %-wässeriger oder 10 bis 15 % alkoholischer oder öliger Lösung, kommen beim Valerdiaethylamid diese Reizwirkungen nicht mehr zu stande.

Valerdipropylamid.

$CH_3.(CH_2)_3.CO.N(C_3H_7)_2$, eine farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit, rief zu 0,01 gr. in Wasser aufgeschwemmt beim *Frosch* allgemeine

motorische Lähmung hervor. Nach 3 Minuten wird bereits die Rückenlage ertragen, die Reflexerregbarkeit ist vermindert, nach 15 Minuten vollkommene Lähmung bei schwacher Herzaktion. Nach 7 Stunden Herzstillstand in Diastole.

Wirkung aufs *Kaninchen* :

Auf 0,47 gr. pro Kgr. Tier, subkutan verabfolgt, sind nach 10 Minuten die Löffelgefässe weit. Nach 20 Minuten zeigt das Tier unbeholfene spontane Bewegungen und Zittern des Kopfes. In den nächsten 2 Stunden macht sich eine allgemeine Schwäche bemerkbar. Dabei nimmt das Zittern an Intensität zu und geht schliesslich in klonische Krämpfe über. Daneben bestehen auch lokalisirte Krämpfe (Opistotonus, Kaumuskelkrämpfe). Das Tier macht währenddessen immer noch Spontanbewegungen. Beim Versuch sich aufzurichten fällt es um, und es setzt ein erneuter Krampfanfall ein. Die Krämpfe haben häufig den Typus der Intentionskrämpfe. Plötzlich erfolgt ein Hechtsprung, dann wieder tonische Krämpfe über den ganzen Körper. Die Atmung ist währenddessen erhalten und dyspnoïsch, der Kornealreflex während der Krämpfe zeitweilig erloschen, die Löffelgefässe bald verengert, bald erweitert. 6 Stunden nach der Injektion liegt das Tier auf der Seite mit zeitweiligen klonischen Zuckungen in den Extremitäten; Atmung regelmässig, Kornealreflex erhalten. Am nächsten Tage sitzt das Tier wieder aufrecht da, doch ist es noch stark aufgeregt und dabei sehr matt. Es ist äusserst schreckhaft und macht auch gelegentlich noch plötzliche Sprünge. Im Laufe des zweiten Tages erholt es sich aber vollständig.

Nach 1,0 gr. pro Kgr. Tier verlaufen die Erscheinungen schneller und intensiver. Nach 3 Stunden erfolgt der Tod in Krämpfen.

Valerdiamylamid.

$CH_3(CH_2)_3.CO.N(C_4H_9)_2$, farblose eigenartig riechende Flüssigkeit, in Wasser ganz unlöslich, Sp. 270 bis 275°.

Wirkung auf den *Frosch* :

0,01 bis 0,02 gr rufen allmählich sich entwickelnde, zentrale motorische Lähmung hervor, welcher geringe Reflexübererregbarkeit vorausgeht; nach 0,01 gr. sieht man gelegentlich auch tonische Krämpfe. Auf 0,02 gr. Lähmung der Atmung und des Herzens.

Am *Kaninchen* erwiesen sich selbst 1,5 gr. pro Kgr. Tier als unwirksam.

Valermenthylamid.

$CH_3(CH_2)_3.CONH(C_{10}H_{19})$, ein weisses in Wasser unlösliches Pulver von stark pfefferminzartigem Geruch, Sp. 310°, wurde von Harras

geprüft. Es erwies sich in Dosen von 0,05 gr. beim Frosch und 2,0 gr. beim Kaninchen als unwirksam.

Uebersehen wir nunmehr *die Wirkungen der untersuchten Amide der Valeriansäure,* so wächst ihre Intensität sichtlich mit der Einführung von neuen Alkylgruppen in den NH_3-Rest. Nur Valerdiamylamid scheint eine Ausnahme zu machen Es ist trotz seines grossen Moleküls nur wenig wirksam. Dieses Verhalten dürfte bedingt sein durch seine physikalischen Eigenschaften. Valerdiamylamid ist nämlich fast unlöslich in Wasser und findet daher nur recht ungünstige Lösungs- und Resorptionsbedingungen im Organismus

Dies zeigt sich auch, wenn man die *Schwellenwerte* dieser Substanzen inbezug auf ihre narkotischen Eigenschaften mit den *Teilungcoefficienten* in Wasser und Oel vergleicht.

Die *Schwellenwerte* wurden nach dem Beispiel von Hans Meyer und Overton an kleinen Fröschen festgestellt, welche in entsprechend verdünnten Normallösungen gehalten wurden. Die Schwellenwerte sind also bezogen aufs Molekulargewicht.

Die *Teilungscoefficient* $C = f : w$ wurde ermittelt, indem wässerige Normallösungen mit gleichen Quantitäten gereinigten Olivenöls 12 St. lang in einem gleichmässig temperirten Kellerraum von 20°C im Schüttelapparat geschüttelt wurden In der wässerigen Lösung wurde alsdann nach dem Absetzen der Gehalt an gelöster Substanz quantitativ bestimmt.

Die so gewonnenen Zahlen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

SUBSTANZ	TEILUNGSCOËFFICIENT	SCHWELLENWERT
Valeramid	0,313	0,111
Valeraethylamid . .	0,2536	0.04
Valerdimethylamid .	0,4163	0,0196
Valerdiaethylamid. .	5,7965	0,00584
Valerdipropylamid .	4,35 (?)	0,000725

Vom Valerdiamylamid liess sich weder ein Schwellenwert noch ein Teilungscoëfficient ermitteln. Die Löslichkeit in Wasser und daher auch seine Wirksamkeit waren zu gering, um sie quantitativ feststellen zu können. Ueberhaupt weisen die genannten Substanzen, welche sämtlich in jedem Verhältnis mit Oel mischbar sind, recht verschiedene Grade von Wasserlöslichkeit auf. Valeramid und Valeraethylamid lösen sich in Wasser

ca. 1 : 10 bezw. 1 : 20, Valerdimethylamid ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar, Valerdiaethylamid nur 1 : 24 und Valerdipropylamid gar nur zu 1 : 140.

Auf obiger Tabelle sehen wir ungefähre Uebereinstimming zwischen Teilungscoëfficienten und Schwellenwerten. Die Zahl 4,35 für den Teilungscoëfficient von Valerdipropylamid ist wohl nicht ganz zuverlässig, weil bei den ausserordentlich dünnen Lösungen, mit denen man bei dieser nur wenig wasserlöslichen Substanz arbeiten muss, die Versuchsfehler bei der quantitativen Analyse (es wurden stets N-Bestimmungen gemacht) von zu grossem Einflusse sind.

Es scheint daher auch obige Tabelle wiederum eine Bestätigung der Meyer Oeverton'schen Theorie zu geben.

Wir sehen ferner an den Beispielen dieser Substanzen wie sehr ein Präparat in seiner Wirksamkeit durch die Verhältnisse der Resorption und Elimination, die es im Körper findet, beeinflusst wird. Trotz des durch sein physikalisches Verhalten bedingten niedrigen Schwellenwertes vermag Valerdipropylamid seine hohen narkotischen Eigenschaften im Tierkörper nicht zu entwickeln, offenbar infolge seiner geringen Wasserlöslichkeit. Und Valerdimethylamid, welches sich unbegrenzt mit Wasser mischt und sicher sehr leicht resorbiert wird, kann keine intensiven Wirkungen enfalten, weil es eben wegen seiner immensen Wasser- und Oellöslichkeit ziemlich gleichmässig im ganzen Körper sich verteilen muss und daher an keiner Stelle eine Konzentration erreicht, welche zur Entfaltung einer physiologischen Wirkung ausreicht.

Die wirksamste Substanz aus dieser Gruppe ist demnach entschieden das *Valerdiaethylamid*, welches bei einem recht niedrigen Schwellenwert (und hohem Teilungscoëfficienten) auch noch eine genügende Wasserlöslichkeit besitzt, um in grösserer, zur Wirkung ausreichender Menge zur Resorption zu kommen.

Wir sehen daher auch die physiologischen Wirkungen gerade bei dieser Substanz am mannigfachsten ausgeprägt, und *wir begegnen beim Valerdiaethylamid wieder jenen Wirkungen, die wir oben als typisch für die Baldrianwirkung bezeichnet haben* und die wir ausser bei den aus der Gesammtdroge hergestellten Präparaten auch in den Estern der Baldriansäure — wenn auch in abgeschwächter Form — beobachten konnten.

Es wurden noch eine grössere Zahl anderer Verbindungen der Valeriansäure untersucht. Doch konnte bei keiner irgend eine für die Valerylkomponente charakteristische Wirkung festgestellt werden.

VALERALDEHYD,

eine farblose, eigenartig riechende, in Wasser wenig lösliche Substanz. Sie erwies sich am Kaninchen in Dosen von 1,6 gr. pro Kgr. Tier als schlafmachend Jedoch wirkte sie in dieser Dosis bereits herzlähmend und tötlich. Kleinere Dosen waren unwirksam.

VALERYLURETHAN,

weisse hygroskopische Plättchen, in Wasser unlöslich.

Zu 1,3 gr pro Kgr Tier subkutan gegeben, ruft es beim Kaninchen nach 10 Minuten einen eigentümlich hypnotischen Zustand mit ausgesprochen kataleptischer Starre hervor, der 6 bis 8 Stunden anhält Die Reflexe sind dabei erhalten.

Bei innerlicher Darreichung war die doppelte Gabe notwendig.

Hunde gelang es nicht bei innerlicher Darreichung zu narkotisiren.

VALERYLAMYLURETHAN,

wasserunlösliche, farblose Flüssigkeit, am Kaninchen ungefähr in denselben Dosen wirksam wie die vorige Substanz.

VALERYLSALICYLSÄURE,

weisse krystallinische Plättchen, mit Alkalien gut wasserlösliche Salze bildend. Das Präparat, welches angenehm schmeckt, auch im Rachen und Magen nicht brennt wie salicylsaures Natron, sondern in diesem Punkte der Acetylsalicylsäure sehr ähnlich ist, zeigt am Kaninchen auf das Nervensystem und den Blutdruck dieselben Wirkungen wie reine Salicylsäure Die wirksamen Dosen sind entsprechend dem Gehalt an Salicylsäure höher.

Von anderen noch ausserdem geprüften Verbindungen der Valeriansäure seien erwähnt :

Valerylharnstoff, weisse krystallinische Plättchen.

Valeryltetrahydrochinolin, rote, schwerbewegliche Flüssigkeit, Sp 178°.

Valeriansäurepiperidid, gelbe Flüssigkeit, Sp 138°.

Chloralvaleramid, weisses krystullinisches Pulver.

Bromvaleramid, weisse krystallinische Plättchen.

Bromvaleriansäurementhylester, gelbe Flüssigkeit.

Bromvalerylaminoantipyrin, gelbliches krystallinisches Pulver.

Bromvaleriansaures Zink, hygroskopisches, weisses krystallinisches Pulver.

Alle diese Substanzen zeigten abgesehen vom Valerylharnstoff, welcher ganz unwirksam war, nur die Wirkungen ihrer anderen Komponenten Von irgendwelchen für die Baldrianwirkung charakteristischen Eigenschaften war nichts zu finden.

Therapeutische Verwendbarkeit der Baldrianpräparate.

Als « Baldrianwirkungen » können wir also nach den obigen Untersuchungen folgende bezeichnen :

1) eine erregende Wirkung auf die Psyche,

2) eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem in kleinen Dosen,

3) nach grossen Dosen eine zentrale motorische und sensible Lähmung und Aufhebung der Reflextätigkeit. Letztere kann gelegentlich auch schon nach kleineren Gaben angedeutet sein.

4) eine blutdrucksteigernde Wirkung in kleinen Dosen, bedingt einerseits durch eine Wirkung auf die Vasomotion (Verengerung der peripheren Gefässe), andererseits durch eine erregende Wirkung auf die Herztätigkeit selbst,

5) eine blutdrucksenkende Wirkung in grossen Dosen, bedingt durch vasomotorische Lähmung und direkte Schädigung des Herzens,

6) kurzdauernde Senkungen des Blutdrucks in regelmässigen Intervallen schon nach kleinen Dosen. (Die Blutdruckkurve zeigt die eigentümlichen oben schon geschilderten « Wellen ».) Diese sind bedingt durch momentane Erweiterungen der peripheren Gefässe, wie beim Valerdiaethylamid an dem Verhalten der Löffelgefässe beim Kaninchen direkt zu sehen ist.

Hieraus leiten sich von selbst all die Indikationen ab, aus denen schon längst von der praktischen Medizin Baldrianpräparate verwandt werden. Sie sind vor allem dort angezeigt, wo es sich darum handelt, einen Einfluss auf die Vasomotion auszuüben. Wie weit sich auch die viel geübte Verwendung des Baldrians bei der Hysterie mit dieser Indikation deckt oder wie weit hier die eigenartige Wirkung der Baldrianpräparate auf die Psyche in Frage kommt, das zu erörtern kann nicht unsere Aufgabe sein.

Wohl aber ist noch ein anderer Punkt zu besprechen, die Frage nach der *Haltbarkeit* der verschiedenen Baldrianpräparate.

KOCHMANN (1) hat jüngst in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Untersuchung gezeigt, dass sämtliche aus der Gesamtdroge hergestellten Präparate : Infuse, Dialysate, Tinkturen sich in sehr kurzer Zeit beim Stehen an der Luft zersetzen, ihre ursprüngliche alkalische oder schwach saure Reaktion verlieren und — durch Titration zahlen-

---

(1) M. KOCHMANN : *Ueber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate.* Deutsche med. Wochenschr., 1904, N. 2.

mässig festzustellen — stärker sauer werden. Dieselbe Zersetzung zeigt das Baldrianöl, bei welchem sie schon lange bekannt ist. Die Ester der flüchtigen Fettsäuren, besonders der Valeriansäure spalten sich in die Alkohole und die flüchtigen Säuren (Verseifung). Je nachdem nun in dem Präparat schwerer oder leichter flüchtige Säuren vorhanden sind, nehmen die Präparate unter den Einfluse der Luft und besonders des Wassers einen höheren oder geringeren Säuregrad an, als sie ursprünchlich besessen hatten.

Nach unseren obigen Auseinandersetzungen kommt aber der hierbei entstehenden Valeriansäure (und noch weniger anderen sich bildenden Fettsäuren) irgend etwas der typischen und therapeutisch erwünschten Baldrianwirkungen zu. Mit dem Verschwinden der, wie wir oben gesehen haben, wirksamen Ester und dem Auftreten grösserer Mengen von Säuren muss also die Wirksamkeit der Baldrianpräparate abnehmen. Es ist daher ohne Weiteres klar, dass die verschiedenen aus der Gesamtdroge hergestellten Präparate (wie sie sich im Handel befinden) von recht verschiedenartiger Wirksamkeit sein müssen. Aus diesem Umstande mögen sich wohl die häufigen Misserfolge erklären, welche bei der Verwendung derartiger Präparate eintreten und über die von seiten der Praktiker häufig geklagt wird. Aus diesem Grunde ist aber auch das Bestreben gerechtfertigt anstelle dieser leicht zersetzlichen Baldrianpräparate haltbare Verbindungen zur therapeutischen Verwendung einzuführen.

Welche chemische Verbindungen können nun als Baldrianpräparate von gleichbleibender Wirksamkeit empfohlen werden?

Nach den oben mitgeteilten Untersuchungen können nur 2 Gruppen von Abkömmlingen der Valeriansäure in Frage kommen : 1) ihre Ester und 2) einige der Valeramide.

Das Nächstliegende scheint es, sich an die *Ester* zu wenden. Diese besitzen ja, wie wir oben gesehen haben, verhältnismässig reine Baldrianwirkungen, wenn sie auch in der Grösse ihrer Wirksamkeit nicht an die aus der Gesamtdroge hergestellten galenischen Präparate herankommen. Es wäre daher als gerechtfertigt zu bezeichnen, wenn zwei dieser Ester tatsächlich schon als brauchbare Baldrianpräparate empfohlen werden. Die eine Substanz ist der im Baldrianöl enthaltene *Valeriansäurebornylester,* welcher kürzlich unter dem Namen : *Bornyval* eingeführt worden ist. Der andere Ester ist der *Valeriansäurementhylester*, welcher zu gleichen Teilen mit Menthol gemischt als *Validol* im Handel ist.

Indessen muss man von der therapeutischen Verwendung der Ester vollkommen

absehen. Sie sind nämlich ebenfalls *sehr leicht zersetzlich* Es bildet sich ja gerade aus dem Valeriansäurebornylester im Baldrianöl bei seiner sauren Zersetzung die unwirksame Valeriansäure, und auch Kochmann hat gerade von diesem Präparat sehr eklatant die Zersetzlichkeit nachgewiesen. Chemisch reiner Valeriansäurebornylester färbte anfangs blaues Lackmuspapier nur ganz schwach rot; benetzte man aber vorher mit dem Ester bestrichenes Lackmuspapier mit destilliertem Wasser, so entstand momentan starke Rotfärbung. Offenbar trat eine augenblickliche hydrolytische Spaltung ein.

Wir müssen uns daher Ersatzmittel für die leicht zersetzlichen galenischen Baldrianpräparate aus der zweitgenannten Gruppe von Valeriansäureverbindungen suchen : den *Amiden* Unter diesen ist nach den oben mitgeteilten Untersuchungen das *Valeriansäurediaethylamid* nach seiner pharmakodynamischen Wirksamkeit wie nach seinem physikalischen Verhalten als das zur therapeutischen Verwendung allein brauchbare Präparat zu bezeichnen Dasselbe ist auch, wie Kochmann gezeigt hat, recht haltbar und wird beim Stehen an der Luft und selbst bei stundenlangem Durchleiten von Luft in keiner Weise verändert Mit Recht ist daher dieses Präparat als Arzneimittel eingeführt worden Es befindet sich unter den Namen : *Valyl* im Handel und findet in Dosen von 0,25 gr mehrmals täglich als *haltbares* Baldrianpräparat mannigfache Anwendung Man giebt es wegen seiner oben geschilderten örtlichen Wirkungen auf die Schleimhäute in Gelatinekapseln, welche je 0,125 gr Valyl neben Cetaceum als Einschlussmasse enthaltend im Handel sind.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT.

Recherches expérimentales sur l'adrénaline

PAR

J. LESAGE,

Docteur de l'Université de Paris; chef des travaux de physiologie.

Introduction.

L'adrénaline, découverte en 1901 par JOKICHI TAKAMINE(1), est le principe actif des capsules surrénales. On l'emploie en médecine à titre d'hémostatique; c'est le plus puissant agent vaso-constricteur que l'on connaisse.

La préparation de l'adrénaline, telle que TAKAMINE l'a opérée, consiste à traiter les capsules surrénales, finement hachées, par l'eau chaude (50 à 80°), pendant 5 heures environ, après avoir versé à la surface du mélange une couche d'huile destinée à éviter l'évaporation trop rapide, et surtout, à prévenir l'oxydation qui pourrait se faire au contact de l'air. Pour coaguler les matières albuminoïdes, la température du mélange est poussée à 90° et 95° pendant une heure. On sépare le liquide par pression; on traite le coagulum par l'eau chaude acidulée avec de l'acide acétique, pour lui enlever l'adrénaline qu'il pourrait renfermer encore et les liquides sont réunis. On filtre, et finalement, on précipite l'adrénaline par l'ammoniaque.

BATTELLI(2) a perfectionné cette méthode dans le but d'obtenir un

(1) Dr JOKICHI TAKAMINE : *Adrenalin the active principe of the suprarenal glands and its mode of preparation*. Am. Journ. Pharm. Philadelphia, 1901, LXIII, p. 523-531.

(2) BATTELLI : *Préparation de la substance active des capsules surrénales*. Soc. de Biolog., 1902, p. 508.

produit plus pur et en plus grande quantité. Nous n'insisterons pas sur ces détails de technique.

La quantité d'adrénaline, que l'on extrait des capsules surrénales est extrêmement faible. Voici d'après le même auteur (1) les quantités contenues dans les capsules surrénales de plusieurs espèces animales, par rapport à la masse du corps :

Espèce animale.	Poids de l'adrénaline, en grammes, pour 1000 kgr. d'animal
Mouton	0,115 à 0,121
Cheval	0,081 à 0,120
Chien	0,066 à 0,106
Porc	0.078 à 0,084
Bœuf	0,074 à 0,077

Pour fixer les idées, disons simplement que chez un bœuf du poids moyen de 600 kilogr., la quantité d'adrénaline qu'on peut extraire de ses capsules surrénales n'est pas même de 50 centigrammes. Ceci explique suffisamment le prix remarquablement élevé de ce médicament, qui, au début, n'atteignait pas moins de 240,000 francs le kilogramme et qui aujourd'hui oscille encore autour de 80,000 francs.

D'après TAKAMINE, l'adrénaline aurait pour formule $C_{10}H_{15}AzO_3$. C'est une poudre blanche, de faible densité, qui, examinée au microscope, se montre constituée d'une infinité de petits cristaux.

Peu soluble dans l'eau froide, elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Récemment préparées, les solutions aqueuses d'adrénaline sont incolores, mais, au contact de l'air et de la lumière, elles se colorent en rose, puis en rouge. Ces solutions colorées, vieillies, ont perdu leurs propriétés physiologiques. Au contraire, les solutions légèrement acidulées par HCl restent incolores et actives (LIVON) (2).

La stérilisation par l'ébullition des solutions d'adrénaline est sans influence sur leur activité physiologique (NORTHON WILSON).

Au point de vue chimique, l'adrénaline influence basiquement le papier de tournesol et la phénolphtaléine. Elle donne avec les acides des sels, dont les plus intéressants sont le chlorhydrate et le tartrate. Avec le perchlorure de fer, l'adrénaline donne une coloration verte, qui tourne au

(1) BATTELLI : *Dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales*. Soc. de Biologie, 1902, p. 571 ; *Quantité de substance active contenue dans les capsules surrénales de différentes espèces animales*. Soc. de Biologie, 1902, p. 928.

(2) LIVON : *Action des vieilles solutions d'adrénaline*. C. R. S. B., 1904, p. 125.

rouge par l'addition d'ammoniaque ou par l'ébullition. L'eau iodée la colore en rose; les sels d'or et d'argent sont énergiquement réduits à son contact.

Dans le commerce, l'adrénaline se trouve, soit sous forme de poudre en tubes de 5 centigr., soit sous forme de solution au millième. Très stable à l'état sec, cette substance, avons-nous dit, s'altère lentement en solution neutre. Pour permettre à la solution du commerce de se conserver, on lui ajoute 0,5 % de chlorétone.

Le chlorétone, qu'on obtient en faisant agir la potasse caustique sur un mélange de chloroforme et d'acétone serait un antiseptique important.

Un simple badigeonnage sur les muqueuses, avec la solution d'adrénaline au millième, détermine une vaso-constriction énergique que l'on peut facilement observer sur les muqueuses buccale et conjonctivale du chien.

La connaissance de cette propriété vaso-constrictive, hémostatique, pour si intéressante qu'elle soit, n'est pas toute nouvelle. Il y a longtemps en effet, qu'on a reconnu à l'extrait de capsules surrénales lui-même un pouvoir identique. Cet extrait a déjà été employé en oculistique (1).

En injection intraveineuse, l'adrénaline détermine une augmentation considérable de la pression sanguine. Cette propriété aussi fut antérieurement reconnue à l'extrait glandulaire lui-même, ainsi qu'aux différentes substances qui, tour à tour furent considérées comme le principe actif des capsules surrénales : pyrocatéchine de VULPIAN, sphygmogénine de FRANKEL, épinéphrine d'ABEL, suprarénine de FÜRTH.

D'après DOYON (2) l'adrénaline provoquerait aussi la décontraction et la cessation des mouvements de la vessie, la contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, du cholédoque, de l'œsophage et de l'intestin grêle.

En injection hypodermique, on n'observe presque aucun effet sur la pression artérielle (3). Ce résultat, confirmé par les expériences récentes de DUPUIS et VAN DER EECKHOUT (4), qui ont constaté que les fortes doses d'adrénaline ne déterminent qu'une augmentation légère et de très courte

---

(1) DOR : *Extrait de capsules surrénales en ophthalmologie*. Prog. méd., 11 juillet 1896.

(2) DOYON : *Action de l'adrénaline sur différents réservoirs ou organes contractiles*. Soc. de Biologie, 1902, p. 1477.

(3) REICHERT : University of Pensylvania medical Bulletin, avril 1901.

(4) DUPUIS et VAN DER EECKHOUT : *L'Adrénaline*. Annales de méd. vét., 1903, p. 488.

durée de la pression sanguine, doit être pris en considération lorsqu'on veut étudier l'action de l'adrénaline sur l'organisme. Les phénomènes généraux provoqués par cette substance, ne s'observent qu'après l'administration par la voie veineuse.

I. — Recherches personnelles.

Nous nous sommes proposé, dans les recherches qui suivent, d'étudier sur deux espèces animales : le chien et le chat, l'action générale et la toxité de l'adrénaline, ainsi que les phénomènes d'accoutumance, déjà signalés, et, le mécanisme de la mort. Avant toute chose, il convenait d'identifier, au moins relativement à sa toxicité, l'adrénaline dont nous nous servions avec celle qu'employèrent les autres expérimentateurs.

Dans une série d'expériences préliminaires nous avons donc « éprouvé » notre produit sur le lapin et le cobaye, animaux pour lesquels la toxicité de l'adrénaline a été déjà déterminée. Dans les comptes rendus de l'Académie des Sciences, BOUCHARD et CLAUDE (1) et dans les comptes rendus de la Société de Biologie, BATTELLI (2), ont en effet publié que la dose d'adrénaline mortelle pour ces animaux est de 0,1 à 0,2 milligr., par kilogramme de poids corporel.

Une seconde série d'expériences a été faite sur des chiens, les uns anesthésiés, les autres pas. L'injection a été poussée tantôt dans la veine jugulaire, tantôt dans la veine externe du jarret. Sa durée a été de 5 secondes lorsqu'il s'est agi de faibles doses et de 8 à 10 secondes pour les doses fortes. L'administration du médicament a été faite d'une façon massive, sauf dans l'expérience 6 où elle a été fractionnée.

La troisième série d'expériences a été faite sur le chat, la plupart du temps sans anesthésie. L'injection, toujours faite dans la veine jugulaire, durait de 5 à 10 secondes. Deux fois la dose a été fractionnée, les autres fois, massive.

Dans tous les cas, la solution initiale (diluée quelques fois) dont nous nous sommes servi, était la suivante :

Adrénaline	4 centigrammes
Eau distillée	40 grammes
Acide chlorhydrique	1 goutte

(1) BOUCHARD et CLAUDE : *Recherches expérimentales sur l'adrénaline*. C. R. A. S., 1 déc. 1902, p. 928.

(2) BATTELLI : *Toxicité de l'adrénaline en injections intraveineuses*. C. R. S. B., 1902, p. 1247.

neutralisée très exactement par l'addition de quelques gouttes d'une solution saturée de carbonate de soude au moment de l'emploi.

II. — Expériences préliminaires.

Expérience 1.

29 janvier 1903. — Lapin ♂, 0,795 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,04 *mgr., soit* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

L'animal mis à terre ne présente aucun symptôme anormal. *Survie.*

Expérience 2.

29 janvier 1903. — Lapin ♀, 0,557 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,11 *mgr., soit* 0,2 *mg. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

2 h. 30'. Injection.

Aussitôt détaché de l'appareil de contention, l'animal présente de la paralysie du train de derrière, des convulsions cloniques, de l'opisthotonos.

2 h. 35'. *Mort.*

Autopsie. — De l'écume sanguinolente s'écoule des narines. Œdème et congestion du poumon. Vessie distendue par une urine incolore.

Expérience 3.

29 janvier 1903. — Cobaye ♀, 0,410 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,02 *mgr., soit* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

Aucun symptôme anormal. *Survie*

Expérience 4.

29 janvier 1903. — Cobaye ♂, 0,480 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0 09 *mgr., soit* 0,2 *par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

5 h. Injection.

Aussitôt après, parésie du train de derrière, puis l'animal exécute une série de sauts convulsifs.

5 h. 9'. *Mort.*

Autopsie. — Sérosité sanguinolente s'écoulant des narines. Œdème et congestion du poumon. Vessie distendue renfermant de l'urine trouble.

Nº de l'expér.	Espèce animale	Poids en kgr.	Dose glob. en mgr.	Dose par kilogr. en mgr.	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
1	Lapin	0,795	0,04	0,05	survie	
2	Lapin	0,557	0,11	0,20	**mort**	5 minutes après.
3	Cobaye	0,410	0,02	0,05	survie	
4	Cobaye	0,480	0,09	0,20	**mort**	5 minutes après.

RÉSULTATS.

Il résulte de ces quatre expériences préliminaires :

1° Qu'à la dose de 0,05 milligr. par kilogr., l'adrénaline en intraveineuse ne détermine aucun symptôme d'intoxication, dir appréciable, ni chez le lapin, ni chez le cobaye.

2° Qu'à la dose de 0,20 milligr. elle détermine chez ces deux animales une mort rapide.

3° Que les symptômes qui caractérisent l'empoisonnement paralysie du train de derrière, les convulsions cloniques, l'opistho surtout la mousse sanguinolente qui s'écoule des narines.

4° Que les lésions nécropsiques importantes sont l'œdèn congestion du poumon.

Ces conclusions sont identiques à celles des expérimentateurs ont devancé.

III. — Action de l'adrénaline chez le chien.

Expérience 5.

2 février 1903. — Chien, jeune, 19 kilogr., à jeun depuis 24 heures, ane *Injection dans la veine saphène externe de 5 milligrammes, soit* 0,26 *mgr. par kilogr. d'a solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Mort.*

1 h. Injection hypodermique de 0,05 gr. de morphine. T = 39°8; R = 25

1 h. 30' Inhalations de chloroforme.

2 h. L'animal est profondément anesthésié. Les artères carotide gauche e droite sont isolées, ainsi que la veine externe du jarret. A l'aide du pneumo MAREY, on enregistre les mouvements respiratoires : 18 inspirations par minute sphygmographique de LAULANIÉ, placée sur la carotide, donne le pouls : il quadrigéminé. On compte 64 pulsations par minute. La pression artérielle pri fémorale est mesurée avec un manomètre à mercure inscripteur :

Pression maxima : 12,2 cm. de Hg.

» minima (p. constante) : 9,2 cm. de Hg.

Injection d'adrénaline.

L'injection est à peine terminée (7 à 8 secondes après) que la pression m façon continue. En 12 secondes, elle atteint 19 cm. A ce moment, le cœur s'a baisse de la pression se fait régulièrement. La respiration est déjà arrêtée 10 secondes, lorsque le cœur s'arrête; mais, alors que la syncope cardiaque va é tive, la mécanique respiratoire, elle, va reprendre 1/2 minute environ après s pendant une dernière minute l'animal va respirer encore.

L'inspiration est brève et profonde, puis elle diminue d'amplitude. La r devient fort rare et asphyxique.

La mort caractérisée par l'arrêt du cœur et de la respiration est définitive environ après l'injection du médicament.

A ce moment les muqueuses apparentes (muq. buccale, conjonctivale) s quablement pâles.

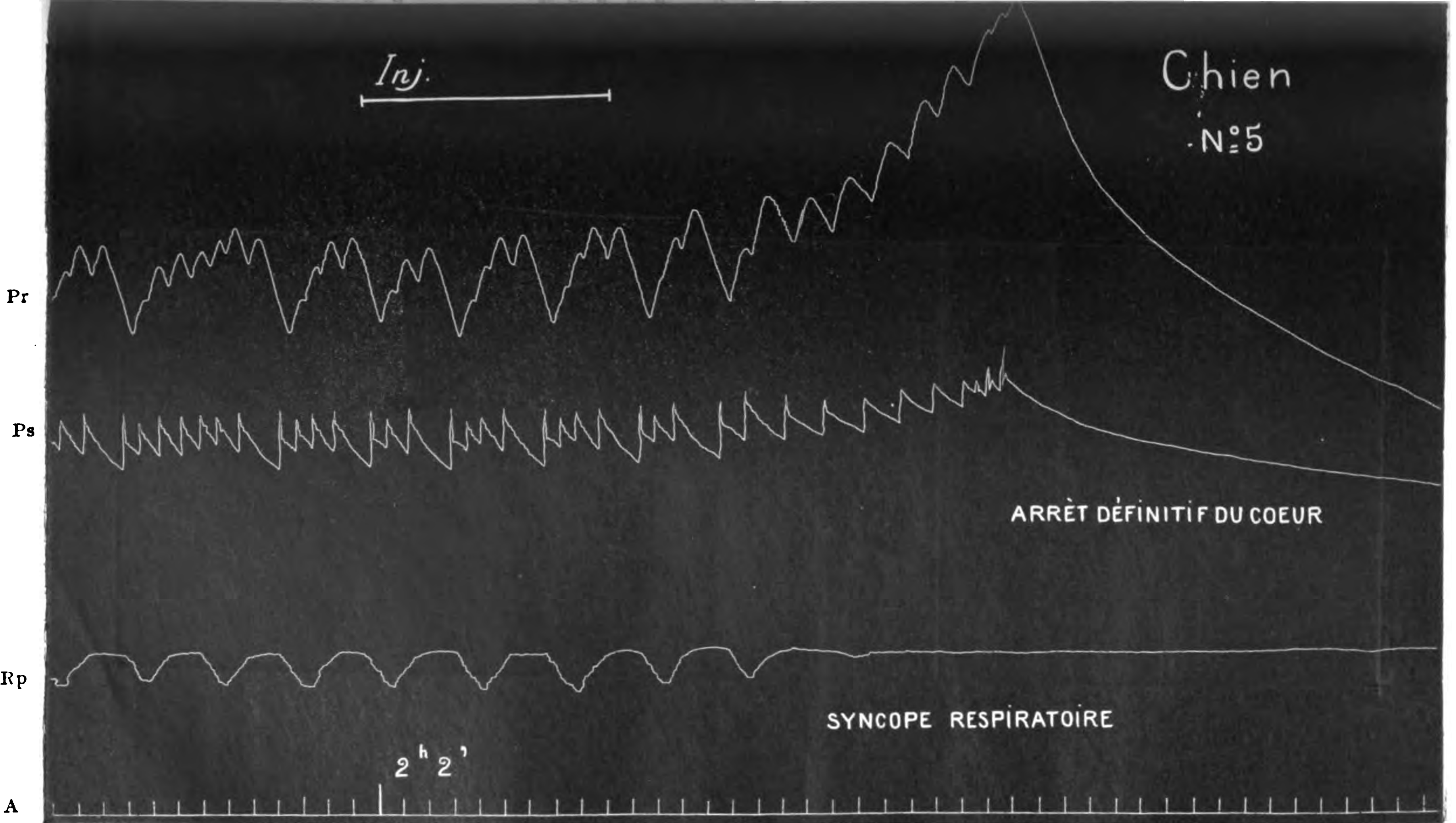


Fig. 1. — Modifications de la circulation et de la respiration consécutives à l'injection intraveineuse de *5 milligr.*, soit 0,26 milligr. par kilogramme d'adrénaline. — A, Ligne d'abcisse sur laquelle le temps est indiqué divisé en secondes; Pr, Pression artérielle dans la fémorale (manomètre inscripteur de CHAUVEAU), le zéro du manomètre est à 2,4 centim. au-dessus de l'abcisse; Ps, Pulsations (pince sphygmographique de LAULANIÉ); Rp, Respirations (Pneumographe de MAREY), l'inspiration est descendante. *(Expérience 5.)*

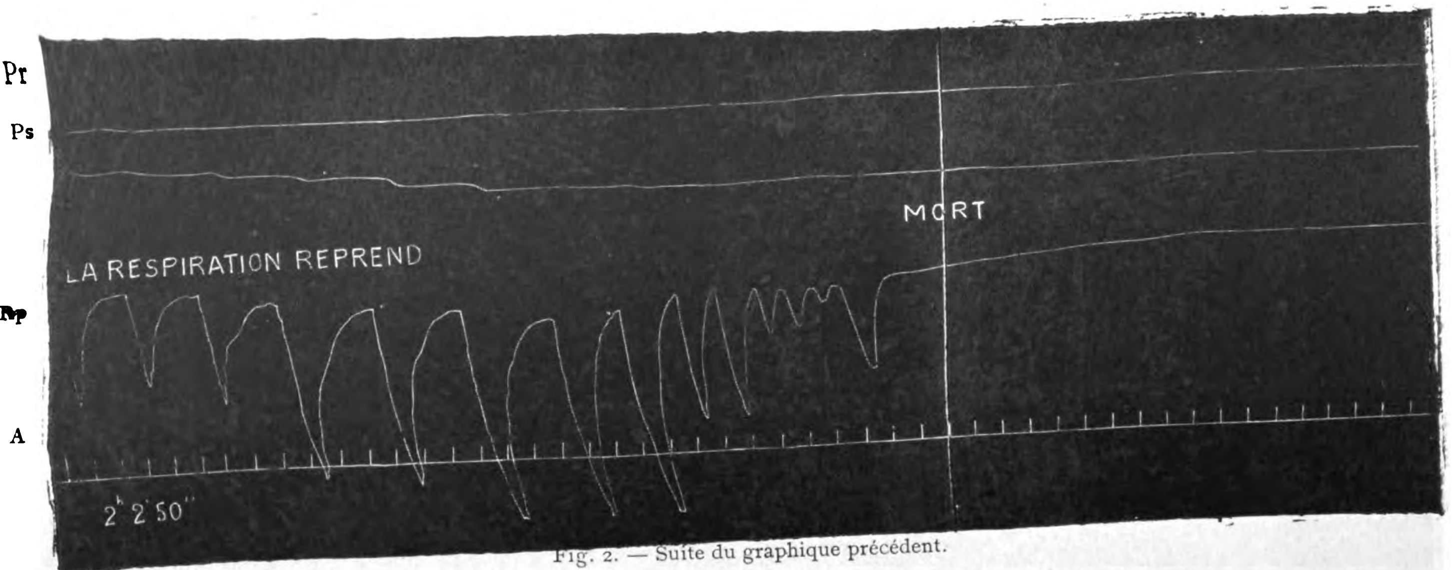


Fig. 2. — Suite du graphique précédent.

Autopsie. — De l'écume sanguinolente s'écoule des narines. A l'ouverture de la cavité thoracique, le thymus apparait fortement congestionné et parsemé de petites taches ecchymotiques. Le poumon aussi est congestionné et fortement œdématié.

Le cœur arrêté en diastole est rempli de sang.

Dans la cavité abdominale, l'intestin est contracté; sa muqueuse, en général anémiée, ne montre qu'avec plus d'évidence les petits foyers congestifs qui se trouvent dans la région du jéjunum. Par contre, le duodénum est normal.

Les reins sont sains.

La vessie est distendue par de l'urine claire qui renferme de l'albumine et un peu de sucre.

Expérience 6.

2 février 1903. — Chien danois adulte, 39 kilogr., anesthésié. — *Injection dans la veine saphène externe de 5 milligrammes, soit* 0,12 *mgr. par kilogr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Doses fractionnées : 5 injections de 1 mgr. *Mort.*

2 h. 45' Injection hypodermique de 5 centigr. de morphine.

3 h. 20'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Même préparation de l'animal que dans l'expérience précédente.

3 h. 54'. Le sujet est profondément anesthésié. Le pneumographe marque 16 respirations par minute. Le pouls est très accéléré; le sphygmographe enregistre 216 pulsations par minute. Le manomètre à mercure donne pour la pression du sang dans les artères :

Pression maxima : 13,4 cm.
» minima (P. constante) : 13,1 cm.

3 h. 55'. Injection veineuse de 1 milligramme, soit 0,02 mgr. par kilogr.. d'adrénaline *(1re injection).* Durée de l'injection : cinq secondes.

Douze secondes après, le pouls se précipite encore et devient très irrégulier. En 8 secondes, la pression atteint la valeur de 21,8 cm. de Hg. La respiration n'est pas sensiblement modifiée.

Pendant 1 minute 1/2 à 2 minutes, la pression va subir des oscillations considérables et sa valeur varier entre 21,8 cm. (maximum) et 12,4 cm. (minimum).

Le pouls continue à être très irrégulier. Après avoir compté, par compte, 21 pulsations en 5 secondes, on n'en compte plus que 8 dans les cinq secondes qui suivent.

Vers la fin de la 1re minute, les choses commencent à se régulariser et à la fin de la 2me minute, tout est rentré dans l'ordre : les respirations sont au nombre de 16 et les pulsations au nombre de 118, par minute; la pression maxima est de 13,7 cm. et la pression minima de 13,3 cm.

4 h. 4'. Le pouls est un peu ralenti; la respiration est très calme.

P = 144,
R = 18,

Pression artérielle { max. = 14 cm. / min. = 13,6 cm.

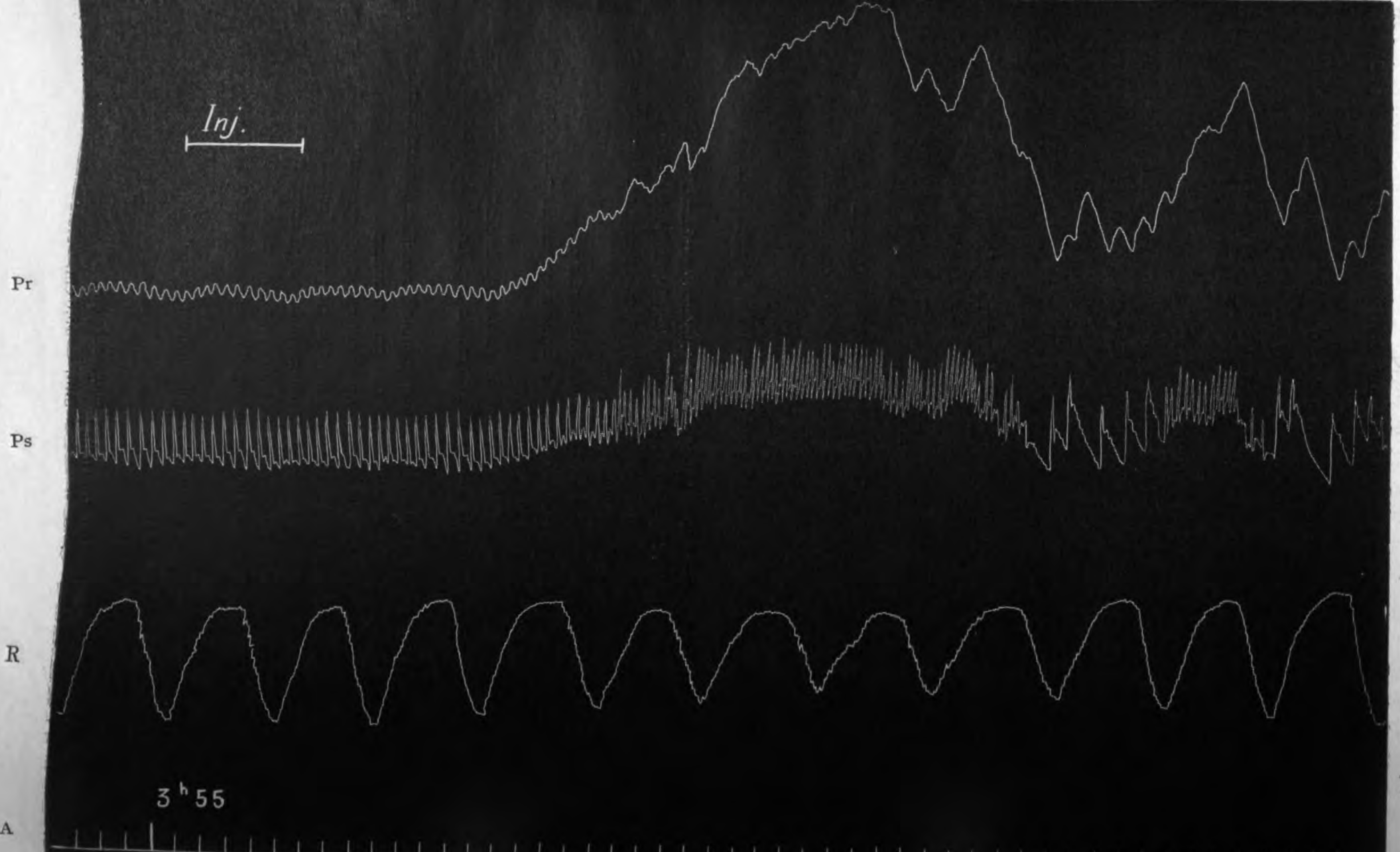
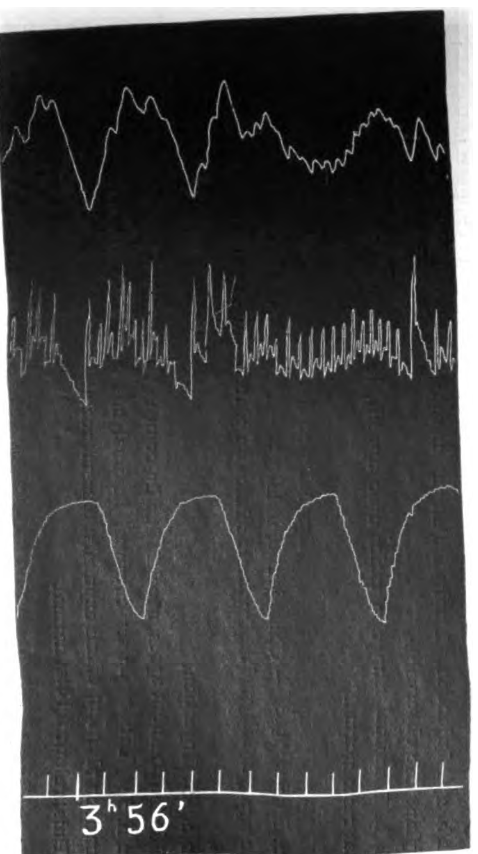
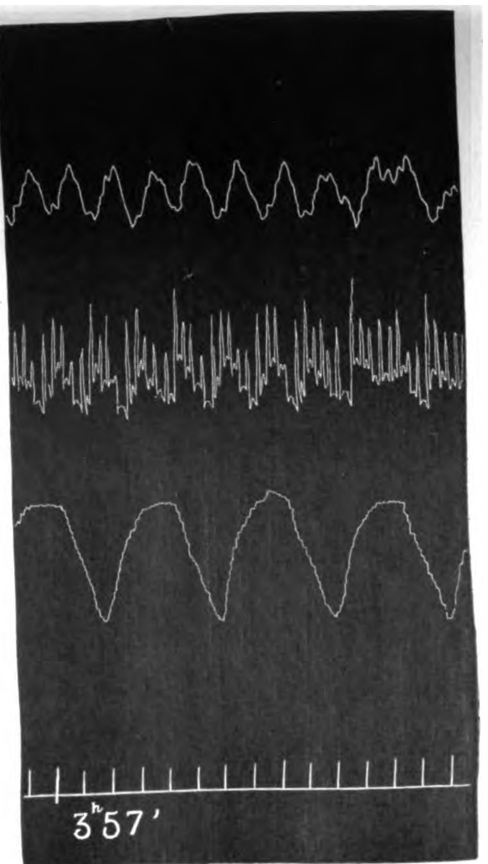


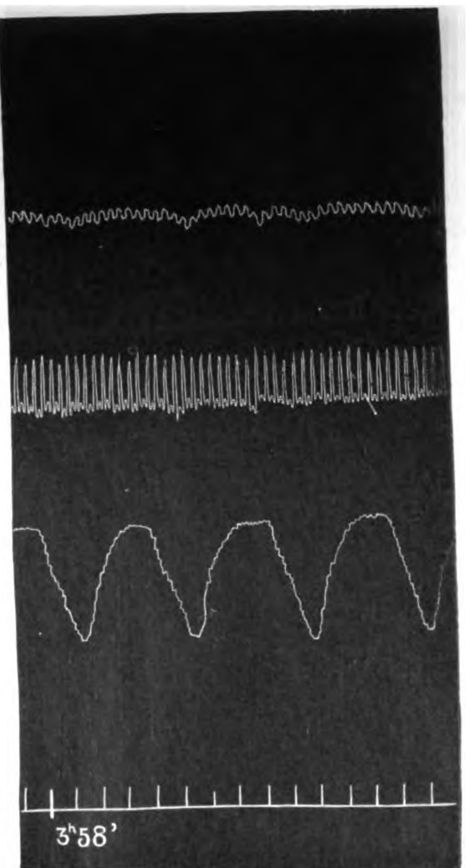
Fig. 3. — Injection intraveineuse de *1 milligr.*, soit 0,02 milligr. par kilogramme, d'adrénaline. Le zéro du manomètre est à 8 millim. au-dessus de la ligne des temps. *(Expérience 6.)*



I. — 1 minute après l'injection.



II. — 2 minutes après.



III. — 3 minutes après.

Fig. 4. — Suite du graphique précédent.

4 h. 5'. Injection veineuse de 1 miligramme d'adrénaline *(2me injection)*. Durée de l'injection : cinq secondes.

Presque immédiatement, les effets précédemment enregistrés se reproduisent. La maximum de la pression atteint 22,4 cm. On constate les mêmes irrégularités du tracé sphygmographique, puis, le calme reparait 2 minutes 1/2 environ, après l'injection.

4 h. 9'. P = 144, R = 20. Les inspirations sont devenues plus profondes.

Pression artérielle { max. = 13,4 cm. / min. = 13 cm. }

4 h. 10' Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(3me injection)*.

Mêmes effets; max. de pression 18,8 cm.

4 h. 14'. P = 132; R = 16; Press. art. max. 13,9 c.c. min. 13,2 cm.

4 h. 15'. Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(5me injection)*.

Mêmes effets. Cependant, l'augmentation de pression consécutive est moins considérable; le max. obtenu 23 secondes après la fin de l'injection n'est plus que de 18 cm.

Puis, survient une période de ralentissement du pouls et un retour à l'état normal.

4 h. 24'. P = 128; R = 16; Pr. art. max. 13,8 cm., min. 13,4 cm.

4 h. 25'. Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(5me injection)*.

La pression commence à monter 9 secondes après et en 13 secondes atteint son max. de 20 cm., puis, baisse régulièrement pour ne plus se relever, par suite de l'arrêt du cœur. 30 secondes après, elle n'est plus que de 2,4 cm. Cependant, l'animal n'a pas cessé de respirer, mais ses inspirations sont devenues plus profondes, asphyxiques et 1 minute après le max. de pression observé, la mécanique respiratoire elle même s'arrête. Le cœur ne bat plus depuis déjà exactement 62 secondes.

Les muqueuses apparentes sont très pâles.

Autopsie. — Sérosité sanguinolente s'écoulant des narines. Arrêt du cœur en diastole. Poumons congestionnés. La rate et les reins sont très pâles. Traces de congestion sur l'intestin. Albumine et sucre en quantité notable dans l'urine de la vessie.

Expérience 7.

Chien adulte, 19,500 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,97 *mgr. soit* 0,05 *mgr. par kilogr. d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : cinq secondes. *Survie.*

2 h. 27'. Injection. (L'animal n'est pas anesthésié.) L'accélération du cœur est le seul symptôme observable.

4 h. L'animal mange sa ration avec appétit, le lendemain et les jours suivants son état reste normal.

Expérience 8.

26 février 1903. — Chien jeune, 10 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 2 *mgr. soit* 0,2 *mgr. par kilogr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 8 secondes. *Survie.*

2 h. 45'. Injection.

Immédiatement après, accélération du cœur et battements très violents.

2 h. 50'. Libéré de ses entraves, l'animal mis à terre est vif, nullement abattu. Evacuations alvines; efforts expulsifs; ténesme rectal.

Puis, retour à l'état normal.

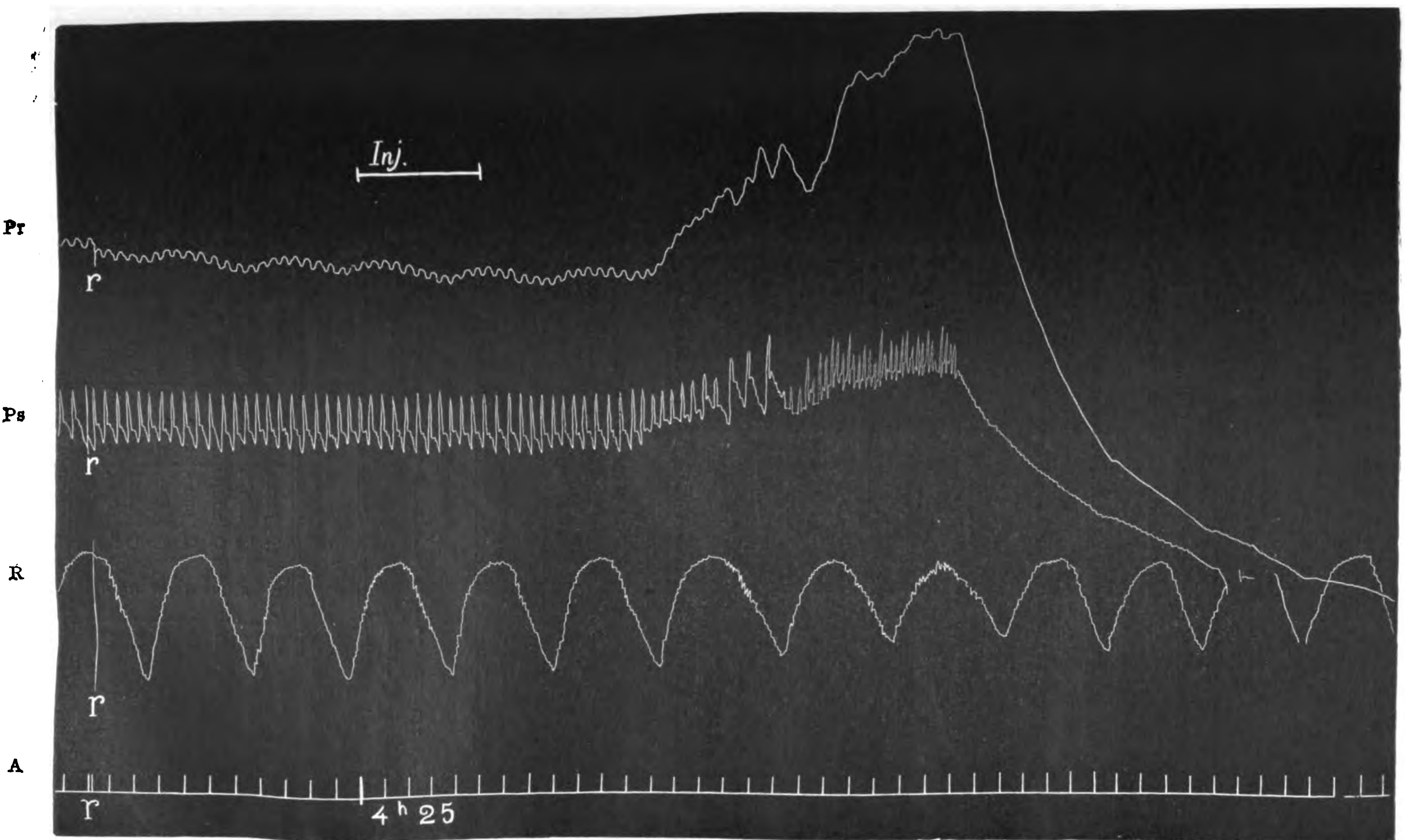


Fig. 5. — 5me injection de 1 mgr. *(Expérience 6.)* — Même légende que Fig. 1. — r. repères.

Expérience 9.

1 mars 1903. — Chien adulte, 18 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de 3,6 mgr., soit* 0,2 *mgr. par kilogr. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

10 h. 16'. Injection.

Les battements du cœur deviennent très violents; la respiration haletante.

10 h. 20'. Evacuations postérieures, ténesme rectal, miction urinaire.

10 h. 30'. Etat normal.

Expérience 10.

19 février 1904. — Chien jeune, 18 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 4,5 *mgr., soit* 0,25 *par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 8 secondes. *Mort.*

10 h. 19'. Injection.

10 h. 21'. — Vomissements; puis, chute sur le sol.

10 h. 22'. Syncope respiratoire durant 1 minute 1/2, puis, la respiration reprend; elle est pénible et asphyxique.

On observe des frémissements musculaires dans la région lombaire.

10 h. 25'. Mort.

Expérience 11.

22 février 1904. — Chien jeune, 8 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 3 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

3 h. 35'. Injection.

3 h. 38'. Inquiétude, Vomissement ; 3 h. 44'. Défécation.

4 h. Retour à l'état normal.

Expérience 12.

2 mars 1904. — Chien adulte, 19,500 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 4,8 *mgr. soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

3 h. 35'. Injection.

3 h. 39'. Nausées; défécation. Retour à l'état normal.

Expériences 13 à 19.

3 mars 1904. — *Injection de la veine saphène externe de* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000.

					DOSE GLOBALE	
13	Chien	♂	jeune	13 kgr.	0,65 mgr.	survie.
14	»	♂	adulte	13,5	0,67 »	»
15	»	♀	adulte	15	0,75 »	»
16	»	♀	jeune	20,5	1,02 »	»
17	»	♂	âgé	13,8	0,65 »	»
18	»	♂	jeune	8	0,40 »	»
19	»	♂	jeune	24	1,20 »	»

Pas de symptômes nettement appréciables.

Le tableau suivant résume ces expériences :

TOXICITÉ DE L'ADRÉNALINE CHEZ LE CHIEN.

Nº de l'expér.	Date	Sexe	Age	Poids en kgr.	Etat de digestion	Anesthésié ou non	Lieu de l'injection	Durée de l'injection	Dose globale en mgr.	Dose par kilogr. en mgr.	Massive ou fractionné	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
5	22-2-03	♂	jeune	19	à jeun	anesth.	saphène	10''	5	0,26	massive	**mort**	4 minutes après.
6	22-2-03	♂	adulte	39	»	anesth.	saphène	(*)	5	0,12	fract.	**mort**	aussitôt après la dernière inject.
7	24-2-03		adulte	19,500	»	non anest.	jugulaire	5''	0,97	0,05	massive	survie	
8	26-2-03		jeune	10	»	»	»	8''	2	0,2	»	»	
9	1-3-03		adulte	18	»	»	»	10''	3,6	0,2	»	»	
10	19-2-04		jeune	18	»	»	saphène	8''	4,5	0,25	»	**mort**	6 minutes après.
11	22-2-04		jeune	8	»	»	»	10''	3	0,25	»	survie	
12	2-3-04		adulte	19,5	»	»	»	8''	5	0,25	»	»	
13	3-3-04	♂	jeune	13	»	»	»	5''	0,65	0,05	»	»	
14	3-3-04	♂	adulte	13,5	»	»	»	»	0,67	»	»	»	
15	3-3-04	♀	adulte	15	»	»	»	»	0,75	»	»	»	
16	3-3-04	♀	jeune	20,5	»	»	»	»	1,02	»	»	»	
17	3-3-04	♂	âgé	13	»	»	»	»	0,65	»	»	»	
18	3-3-04	♂	jeune	8	»	»	»	»	0,40	»	»	»	
19	3-3-04	♂	jeune	24	»	»	»	»	1,20	»	»	»	

(*) Chaque injection de 1 milligr. a duré 5 secondes.

Résultats.

Les faits qui se dégagent de cette seconde série d'expériences sont relatifs :

1º à la dose mortelle pour le chien de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.

2º à l'action générale de l'adrénaline chez cet animal.

3º au mécanisme de la mort.

1º *Dose mortelle pour le chien de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.* — Après l'injection de 0,20 à 0,25 milligr. par kilogramme, 4 animaux sur 6 survivent; les deux autres succombent 4 et 6 minutes après. Cette dose doit donc être considérée comme mortelle, d'autant plus qu'un autre chien meurt immédiatement après l'injection de 0,12 milligr. par kilogr.

Comme pour le lapin et le cobaye, *la dose mortelle de l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve donc intermédiaire entre 0,1 milligr. et 0,2 milligr. par kilogramme.* Par contre, la dose de 0,05 milligr. par kilogramme, 10 fois sur 10, ne provoque aucun phénomène toxique; elle peut être considérée comme dose thérapeutique limite.

Il convient d'opposer ces conclusions à celles de SAMUEL AMBERG (1), qui donne 1 à 2 milligr. par kilogramme, comme dose mortelle de l'adrénaline en injection intraveineuse, chez le chien. Ces doses sont dix fois trop fortes. Elles doivent être rapprochées de celles de DUPUIS et VAN DER EEKHOUT (2), qui signalent deux empoisonnements consécutifs à l'injection intraveineuse de 0,08 milligr. et de 0,06 milligr. par kilogramme. Dans ces deux cas, il s'agissait de jeunes sujets et les auteurs se demandent si le jeune âge ne constitue pas une cause de sensibilité plus grande de l'organisme vis-à vis du médicament. Il ne nous semble pas qu'il en soit ainsi, puisque dans nos expériences, nous voyons deux animaux jeunes (12 à 15 mois) résister à des doses de 0,20 et 0,25 milligr. par kilogramme, alors qu'un adulte succombe avec 0,12 milligr. Il est vrai que les conditions n'étaient pas absolument identiques, puisque ce dernier seul était sous l'influence de la morphine et du chloroforme.

Disons à ce propos, que contrairement à certains auteurs, nous ne pensons pas que l'anesthésie diminue la toxicité de l'adrénaline. La mort a en effet été très rapide chez les sujets 5 et 6, tous deux profondément anesthésiés et qui ont reçu des doses de 0,20 et 0,12 milligr. par kilogr.

Si maintenant, nous envisageons la dose globale et non plus la dose par kilogramme d'animal, nous voyons que les doses de 4,5 et 5 milligr. en injection intraveineuse ont déterminé la mort 3 fois sur 3, même lorsqu'il s'est agi d'un chien de très forte taille, pesant 39 kilogrammes (Exp. nº 6.)

2º *Action générale de l'adrénaline chez le chien.* — Les symptômes décrits par BOUCHARD et CLAUDE et que nous avons constatés nous même sur le lapin, à la suite de l'injection intraveineuse d'adrénaline, sont les suivants : paralysie des membres postérieurs, convulsions cloniques, opisthotonos, dilatation pupillaire, écoulement de sérosité sanguinolente par les narines; mort.

Voici, chez le chien, les phénomènes consécutifs à l'administration de l'adrénaline.

Examinons-les d'abord chez l'animal non anesthésié.

A la dose de 0,05 milligr par kilogramme, le seul symptôme que l'on observe est l'accélération et la violence des battements du cœur. Ce symptôme est fugace et peu de temps après l'injection, le sujet revient à son

(1) SAMUEL AMBERG : *Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren.* Arch. intern. de Pharm. et Thér., 1893, p. 58.

(2) DUPUIS et VAN DER EECKHOUT : *L'Adrénaline.* Ann. de Méd. vét., 1903, p. 480.

état normal. Si l'on opère sur des animaux à jeun depuis 18 à 24 heures, ils ne tardent pas à manger d'un très bon appétit la ration qu'on leur présente.

A la dose de 0,20 à 0,25 milligr. par kilogramme, on observe encore cette même violence des battements cardiaques, mais aussi d'autres symptômes. C'est d'abord, une respiration haletante, accélérée, de l'inquiétude; puis, des nausées et des efforts de vomissement, des évacuations alvines, du ténesme rectal, de la miction urinaire; enfin, dans certains cas, le retour à l'état normal après un quart d'heure ou une demie heure; dans d'autres, la syncope respiratoire et la mort au bout de 5 à 10 minutes.

Chez l'animal anesthésié, l'injection d'une faible dose d'adrénaline (0,02 milligr. par kilogramme) produit encore une accélération considérable du cœur, pendant les secondes qui suivent l'injection, ainsi qu'en témoignent les graphiques 3 et 5; pendant ce temps, la pression artérielle monte. Puis, le cœur se ralentit par alternatives, pendant 5 à 6 secondes et la pression baisse. Une minute après l'injection, les systoles acquièrent une force remarquable, et, petit à petit, elles se régularisent, pendant les 2 ou 3 minutes qui suivent l'injection, alors que les variations de pression deviennent de moins en moins considérables. Au commencement de la quatrième minute, tout est rentré dans l'ordre.

Pendant ces graves perturbations circulatoires, la respiration n'a subi que de très légères modifications. Au moment de la grande accélération du cœur et du maximum de pression artérielle, les mouvements respiratoires se sont à peine ralentis; l'expiration s'est faite un peu plus lentement, l'inspiration un peu moins brève, les courbes se sont arrondies, l'amplitude a un tant soit peu diminué, mais, aucune modification comparable à celle qu'a subie la circulation, ne s'est produite.

L'action remarquable de l'adrénaline, à dose non toxique, sur le cœur, pourrait certainement trouver son application dans la pratique, pour relever l'activité d'un cœur momentanément affaibli.

A la dose toxique de 0,26 milligr. par kilogramme, toujours chez l'animal anesthésié, les phénomènes sont différents; d'abord, la respiration s'arrête, ou plus exactement, se ralentit, au point de devenir imperceptible; puis, le cœur s'arrête également, mais sans avoir passé par la phase d'accélération que nous venons de décrire. Pendant ce temps, la pression artérielle a monté progressivement. L'arrêt du cœur s'est déjà produit depuis une quinzaine de secondes, lorsque la respiration reprend pour s'arrêter bientôt, elle aussi. La mort peut encore se produire à la

suite d'une accélération finale du cœur, sans que la respiration n'ait subi de modifications sensibles.

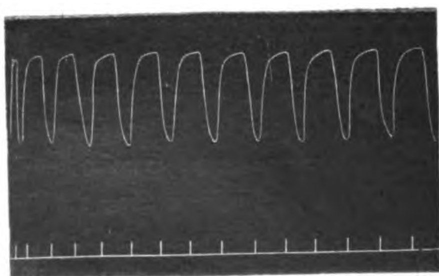
Toujours est-il que l'animal anesthésié ne présente pas cette anhélation extrême qui ne manque pas de se produire chez l'animal à l'état de veille, par l'emploi de fortes doses. Ajoutons enfin, que les nausées et les efforts expulsifs ne se produisent pas non plus.

3° *Mécanisme de la mort.* — Que l'animal soit anesthésié, ou qu'il ne le soit pas, l'intoxication par l'adrénaline, chez le chien, est très rapide. Dans un cas elle a lieu 6 minutes après l'injection; dans un autre, 4 minutes après; et, dans le troisième, immédiatement après.

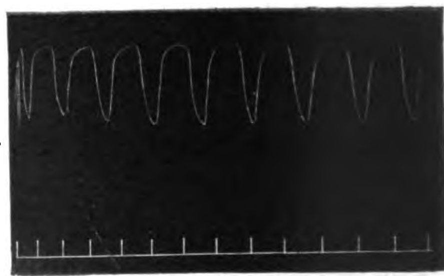
Elle se produit par arrêt du cœur.

Il ne nous semble pas probable que cet arrêt soit provoqué par l'action directe de l'adrénaline sur la fibre cardiaque, mais nous pensons, au contraire, qu'il est le reflet de l'action sur les centres nerveux

Nous donnons pour ce qu'ils valent les deux graphiques suivants (fig. 6) recueillis sur le cœur de la grenouille : le premier, au début de l'expérience; le second après 10 minutes de contact avec une solution d'adrénaline à 1 p. 1000. On observe un très léger ralentissement.



I.



II.

Fig. 6. — Tracés cardiographiques, pris à l'aide de la pince cardiographique de MAREY sur le cœur de la grenouille.

I, au début de l'expérience;

II, après 10 minutes de contact avec une solution d'adrénaline à 1 p. 1000.

IV. — Action de l'adrénaline chez le chat.

Expérience 30.

2 février 1903. — Chat ♂ agé, 3,550 kilogr., anesthésié. *Injection dans la veine jugulaire de* 19,25 *mgr., soit* 5,42 *mgr., d'adrénaline.* Doses fractionnées. *Mort.*

3 h. 45'. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

4 h. 15'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Isolement de l'artère carotide gauche et de la veine jugulaire droite.

4 h. 50'. Enregistrement du pouls carotidien à l'aide du sphygmoscope de CHAUVEAU et MAREY.

Pulsations = 53 en 15 secondes, soit 212 par minute.

4 h. 53'. Injection dans la jugulaire de 0,05 mgr. d'adrénaline en solution à 1 p. 20000, soit 0,014 mgr. par kilogr. Durée de l'injection : 10 secondes.

Avant la fin de l'injection, la pression commence à monter et 9 secondes après la fin, le pouls devient très irrégulier. On se rend compte par l'examen du sphygmogramme qu'il se produit des variations correspondantes, de la pression artérielle.

4 h. 54'. La pression est redevenue normale.

Ps = 57 en 15 secondes, soit 228 par minute.

4 h. 55'. Injection de 0.05 mgr., *(2me injection)*. Durée : 10 secondes. Aucun effet appréciable.

4 h. 56'. Ps = 57 en 15 secondes, soit 228 par minute.

4 h. 57'. Injection de 0,05 mgr., *(3me injection)*. Durée 10 secondes. Immédiatement après, augmentation de pression et grande irrégularité du pouls, devenu en moyenne moins fréquent; puis, retour rapide à l'état normal.

5 h. Injection de 0,05 mgr. *(4me injection)*. Pas d'effet appréciable.

5 h. 1'. Injection de 0,05 milligr. *(5me injection)*. Augmentation de pression avec ralentissement du pouls. 1/2 minute après l'injection on compte seulement 44 pulsations en 15 secondes; soit, 176 par minute.

5 h. 2'. Retour à l'état normal.

Ainsi donc, dans l'espace de 8 minutes, (de 4 h. 53', 1re injection, à 5 h. 1', dernière injection) notre animal d'expérience a reçu dans les veines 0,25 milligr. (5 injections de 0,45 milligr.) d'adrénaline sans que la mort se produise.

L'expérience est poursuivie en employant, non plus la solution à 1 p. 20000, mais la solution à 1 p. 1000.

5 h. 4'. 51 pulsations en 15 secondes; soit, 204 par minute.

5 h. 5'. Injection de 1 milligr. Durée de l'injection, 10 secondes. Avant la fin de l'injection, la pression commence à monter; puis, le pouls devient irrégulier et moins fréquent. On compte 45 pulsations en 15 secondes, soit 180 par minute.

5 h. 6'. Injection de 1 milligr. *(2me injection)*; sans grand effet appréciable.

5 h. 10'. Pouls très fort et moins fréquent : 43 pulsations en 15 secondes; soit 172 par minute.

5 h. 11'. Injection de 1 milligr. *(3me injection)*. Augmentation passagère de la pression et ralentissement du pouls : 38 pulsations en 15 secondes; soit 152 par minute.

5 h. 15'. Injection de 1 milligr. *(4me injection)*; mêmes phénomènes.

5 h. 17'. Injection de 1 milligr. *(5me injection)*; mêmes phénomènes.

A ce moment, l'animal a reçu, en tout, mais progressivement, 4,25 milligr. d'adrénaline, soit 1,2 milligr. par kilogramme, sans que cette dose, certainement toxique pour le chien, n'ait déterminé autre chose que des augmentations passagères de pression et des ralentissements du pouls.

Nous continuons l'expérience en injectant des doses encore plus fortes.

5 h. 28'. Injection de 2 milligr. Immédiatement avant l'injection, on comptait

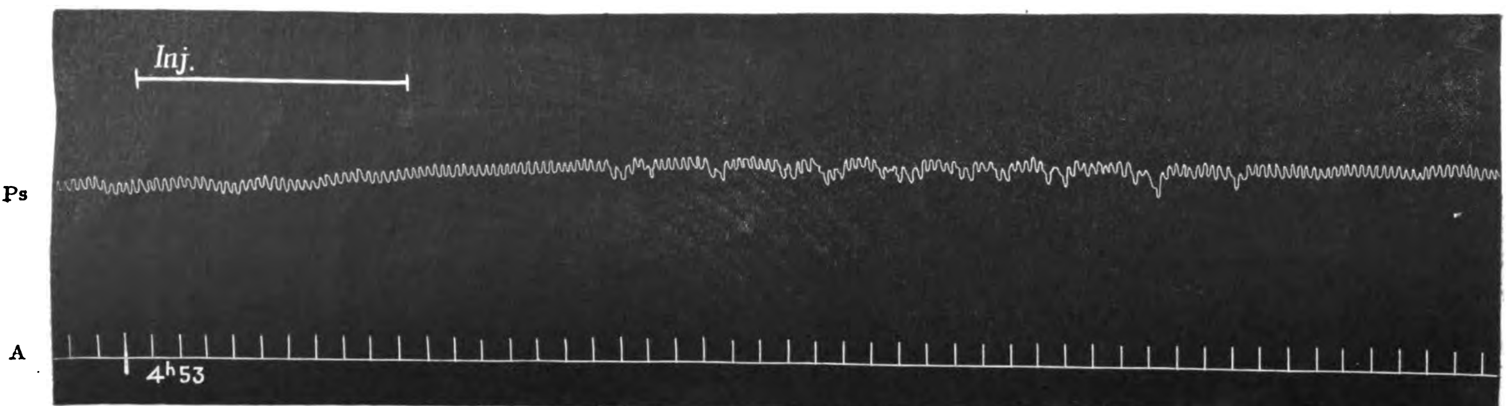


Fig. 7. — Modifications de la circulation consécutive à l'injection intraveineuse, chez le chat, de 0,05 mgr., soit 0,014 mgr. par kgr. d'adrénaline.
(Expérience 20.)

A, ligne d'abcisse sur laquelle le temps est indiqué, divisé en secondes ; Ps, pulsations enregistrées à l'aide du sphygmoscope.

51 pulsations en 15 secondes; soit 204 par minute; aussitôt après, la pression augmente et le pouls ne se fait plus sentir que 116 fois par minute.

5 h. 32'. Ps. = 44 en 15 secondes; 176 par minute.

5 h. 33'. Injection da 2 milligr. *(2me injection)*, mêmes phénomènes.

5 h. 38'. Injection de 5 milligr. Pas d'augmentation sensible de la pression; le pouls diminue l'amplitude, sans varier sensiblement de nombre.

5 h. 45'. Injection de 5 milligr. *(2me injection)*; mêmes phénomènes.

L'expérience est arrêtée... faute d'adrénaline.

L'animal est remis dans sa cage; il est très abattu. La dose totale d'adrénaline qu'il a reçue dans l'espace de 52 minutes est exactement de 19,25 milligr., soit plus de 5 milligr. par kilogramme. Il n'est pas inutile de rappeler que la même solution, deux jours avant, était toxique pour le lapin à la dose de 0,20 milligr. par kilogramme et qu'elle détermina, le jour même, la mort rapide chez un chien, à la dose de 0,26 milligr. par kilogramme, et chez un autre, à la dose de 0,12 milligr. par kilogramme.

9 h. ***Mort.***

Autopsie. — Œdème et congestion apoplectique du poumon. Cœur distendu. Sérosité péricardique en quantité notable. Estomac vide; viscères digestifs anémiés; intestins contractés. Rate ecchymotique avec de fines granulations superficielles. Vésicule biliaire fortement distendue. Dans la vessie, 3 c.c. d'urine jaune clair. Dégénérescence graisseuse des reins (lésion commune chez les chats).

Expérience 21.

3 février 1903. — Chat ♂, 2,500 kilogr., anesthésié. — *Injection dans la veine jugulaire de* 10 *mgr.. soit* 4 *mgr. par kilogr. d'adrénaline, en deux doses de* 5 *mgr.* — ***Mort.***

1 h. 40'. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

2 h. 15'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Même préparation de l'animal que dans l'expérience précédente.

Ps = 47 en 15 secondes; soit 188 par minute.

2 h. 58'. Injection dans la jugulaire de 5 mgr. d'adrénaline. Durée de l'injection : 10 secondes.

Immédiatement après, la pression artérielle augmente.

2 h. 59'. Ps = 92 en 15 secondes; soit 288 par minute.

Le rythme se ralentit en même temps que la pression baisse.

3 h. 4'. Ps = 67 en 15 secondes, soit 268 par minute.

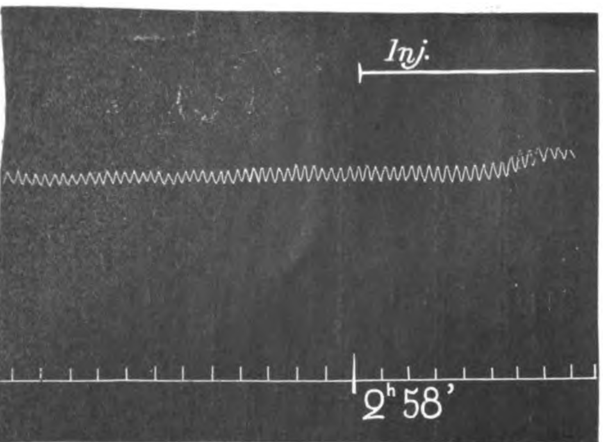
Injection de 5 mgr. d'adrénaline *(2me injection)*. Pas de modification de pression. Ralentissement du pouls.

Ps = 53 en 15 secondes; soit 212 par minute.

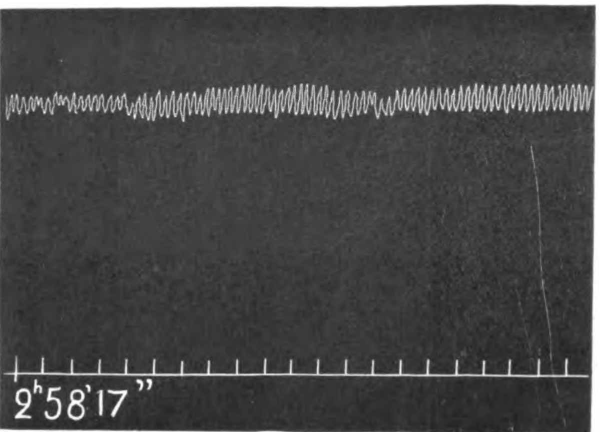
3 h. 10'. Arrêt de la respiration.

On pratique la respiration artificielle et bientôt les mouvements du thorax reprennent spontanément. Ils sont au nombre de 7 par minute.

3 h. 17'. Ps = 55 en 15 secondes, 226 par minute.

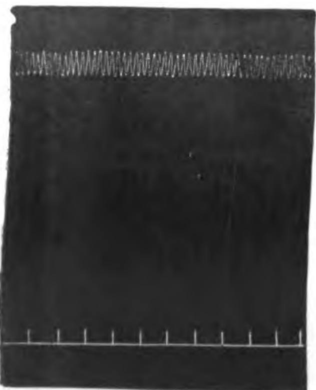


I.

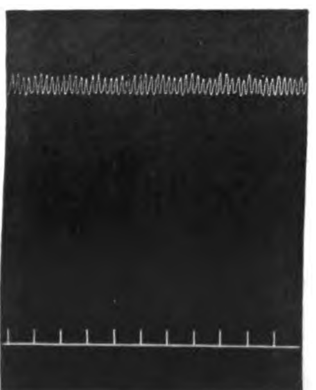


II.

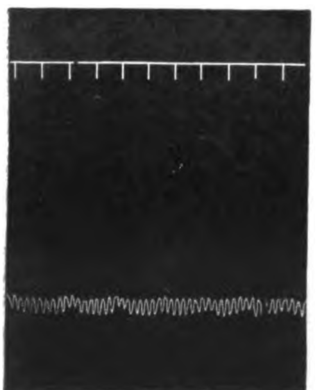
Fig. 8. — Influence de l'injection intraveineuse de 5 mgr. d'adrénaline, soit 0,50 mgr. par kilogr., sur la circulation chez le chat. *(Expérience 21.)* Un espace de 7 secondes, pendant lequel la plume n'a pas appuyé sur le papier, sépare I de II. (Même légende que fig. 7.)



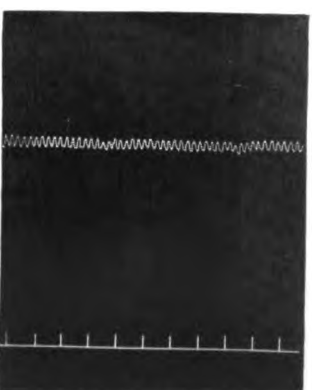
I.



II.



III.



IV.

Fig. 9. — Suite du graphique précédent. I, 1 minute après; II, 2 minutes après; III, 3 minutes après; IV, 4 minutes après.

3 h. 20'. Ps = 55 en 15 secondes; R = 11 par minute.

3 h. 30'. Ps = 55 en 15 secondes; R = 16 par minute.

7 h. *Mort.*

Autopsie. — Œdème et congestion apoplectique du poumon. Grande aocumulation de sérosité dans le péricarde. La surface externe du cœur est parsemée de larges ecchymoses. Viscères anémiés. Présence dans la rate de fins nodules de la grosseur d'une tête d'épingle. Vessie à demi-distendue par une urine très claire.

Expérience 22.

18 février 1904. — Chat ♂ adulte, 3,200 kilogr., nº 30-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,8 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

3 h. 30'. Injection.

Aussitôt après, incapacité locomotrice; respiration haletante et précipitée; contractions cloniques des doigts; salivation abondante. Dilatation pupillaire.

3 h. 45'. Diminution du nombre des mouvements respiratoires; le sujet fait quelques efforts pour se lever. L'hypersalivation a cessé.

3 h. 55'. L'animal se relève; sa démarche, d'abord titubante, se raffermit peu à peu.

4 h. 20'. Retour à l'état normal.

Expérience 23.

18 février 1904. — Chat ♀ agé, 3,200 kilogr., nº 46-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 1,6 *mgr., soit* 0,50 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution de* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

3 h. Injection. Mêmes symptômes que précédemment.

3 h. 10'. Hypersécrétion lacrymale; la pupille est contractée; elle se dilate dès qu'on touche à l'animal.

3 h. 20'. R = 30 par minute.

3 h. 45'. L'animal se lève; fait quelques pas; puis peu à peu retour à l'état normal.

6 h. Etat normal.

Expérience 24.

4 mars 1904. — Chat ♀ agé, 3,420 kilogr., nº 24-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3 *mgr., soit* 0,81 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 sesondes. *Mort.*

1 h. 20'. Injection.

1 h. 25'. Mêmes symptômes que précédemment; en plus, respiration asphyxique, baillements, discordance respiratoire.

1 h. 38'. Arrêt de la respiration.

1 c. 42'. Arrêt du cœur.

Autopsie. — Congestion du poumon; pas de sérosité péricardique en quantité notable; vésicule biliaire distendue; vessie vide,

Expérience 25.

22 février 1904. — Chat ♂ agé, 5,360 kilogr., nº 20-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 5 *mgr., soit* 0,9 *mgr. par kilogr.. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

4 h. 52′. Injection.

Aussitôt après incapacité locomotrice, respiration halétante.

5 h. 20′. Respiration plus calme.

6 h. Retour à l'état normal.

Expérience 26.

18 février 1904. — Chat ♂ agé, 3,500 kilogr., nº 86-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3,5 *mgr., soit* 1 *mgr. par kiligr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

3 h. 32′. Injection ; mêmes syptômes;

3 h. 34′. Ecoulement de mucosité sanguinolente par les narines ;

3 h. 37′. L'animal se débat violemment; miction.

3 h. 40′. Asphyxie. *Mort.*

Autopsie. — Œdème et congestion du poumon; foyer apoplectique au bord antérieur du lobe diaphragmatique droit; sérosité péricardique en quantité assez notable; anémie de l'intestin.

Expérience 27.

4 mars 1904. — Chat ♀ agé, 2,950 kilogr., nº 31-482, anesthésié. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3 *miligr., soit* 1 *milligr. par kilogramme d'adrénaline.* Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

1 h. 5′. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

1 h. 35′. Chloroforme. Anesthésie.

1 h. 38′. Injection d'adrénaline.

Etat comateux ; respiration irrégulière, profonde ; R. = 4 à 8 par minute ; P. = 140 environ.

2 h. 2′. Mouvements désordonnés.

2 h. 32′. L'animal se lève et cherche à se détacher. R, = 18 par minute.

8 h. 30′. Sommeil paisible.

Le lendemain matin l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Autopsie. — Lésions habituelles; on recueille 1 c.c. de sérosité péricardique. Vessie vide.

Expérience 28.

18 février 1904. — Chat ♀ jeune, 2,470 kilogr., nº 16-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 5 *milligr., soit* 2 *milligr. par kilogramme d'adrénaline.* Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

2 h. 5′. Injection.

Aussitôt après, abattement; accélération de la respiration; dilatation pupillaire; accélération du cœur.

2 h. 25′. R. = 42; Ps. = 102.

2 h. 45′. R. = 51; battements du cœur à peine perceptibles.

3 h. 56′. R. = 49.

4 h. 13′. Arrêt des mouvements respiratoires pendant 2 minutes.

4 h. 35′. R. = 24.

4 h. 42′. *Mort.*

Autopsie. — Congestion pulmonaire. Péricarde distendu; la ponction de cette séreuse permet de recueillir 6 1/2 c.c. de sérosité limpide et transparente. Anémie de l'intestin.

Expérience 29.

8 mars 1904. — Chat ♂ jeune (1 an), 3,450 kilogr., nº 94-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,86 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

2 h. 25′. Injection.

2 h. 28′. Faiblesse générale; respiration accélérée; discordance respiratoire; salivation abondante; dilatation pupillaire.

Nausées; vomissements.

2 h. 31′. La pupille se contracte; R = 192 par minute.

2 h. 40′, La respiration se ralentit.

5 h. 45′. Retour à l'état normal.

Expérience 30.

8 mars 1904. — Chat ♂ adulte, 2,360, nº 91-482. — *Injection dans la veine jugulaire d* 0,60 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline. Survie.*

2 h. 47′. Injection.

Immédiatiatement après, augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires.

Faiblesse générale; dilatation pupillaire.

Accélération de la respiration.

2 h. 52′ R = 112 par minute.

2 h. 55′. Salivation abondante. La pupille commence à se contracter.

2 h. 57′. La pupille se rétrécit de plus en plus; hypersécrétion lacrymale. La respiration se ralentit, mais est génée.

3 h. 40′. Retour à l'état normal.

Expérience 31.

Chat ♂ adulte, 3,830 kilogr., nº 99-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,95 *mgr., soit* 0,25 *milligr. par kilogramme d'adrénaline. Survie.*

3 h. 10′. Injection.

Aussitôt après, faiblesse générale; dilatation pupillaire; anhélation extrême.

3 h. 15′. Expulsion d'excréments.

3 h. 40′, Retour à l'état normal.

Expérience 32.

8 mars 1904. — Chat ♀ agé, 2,810 kgr., n° 59-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,70 *milligr., soit* 0,25 *milligr. par kilogr. d'adrénaline. Survie.*

3 h. 33'. Injection.

3 h. 40'. La respiration est très peu accélérée. Nausées, salivation.

3 h. 50'. Retour à l'état normal.

TOXICITÉ DE L'ADRÉNALINE CHEZ LE CHAT.

N° de l'expér.	Date	Sexe	Age	Poids en kgr.	Anesthésié ou non	Titre de la solution	Dose globale en mgr.	Dose par kgr. en mgr.	Massive ou fractionnée	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
20	2-2-03	♂	âgé	3,550	anesthésié	variable	19,25	5	fract.	mort	3 h. 15' après.
21	3-2-03	♂		2,500	anesthésié	. .	10	4	»	mort	4 h. après.
22	18-2-04	♂	adulte	3,200	non anest.	1 p. 1000	0,8	0,25	massive	survie	
23	18-2-04	♀	âgée	3,200	»	»	1,6	0,50	»	survie	
24	4-3-04	♀	âgée	3,420	»	»	3	0,81	»	mort	22 minutes après
25	22-2-04	♂	âgé	5,360	»	»	5	0,9	»	survie	
26	18-2-04	♂	»	3,500	»	»	3,5	1	»	mort	8 minutes après.
27	4-3-04	♀	»	2,950	anesthésié	»	3	1	»	mort	7 heures après.
28	18-2-04	♀	jeune	2,470	non anest.	»	5	2	»	mort	3 h. 30' après.
29	8-3-04	♂	»	3,450	»	»	0,86	0,25	»	survie	
30	»	♂	»	2,360	»	»	0,60	0,25	»	»	
31	»	♂	»	3,830	»	»	0,95	0,25	»	»	
32	»	♀	âgée	2,810	»	»	0,70	0,25	»	»	

Résultats.

Les conclusions à tirer de cette troisième série d'expériences ont trait :

1° à la dose mortelle pour le chat de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.

2° à l'action générale de l'adrénaline chez cet animal.

3° à l'acooutumance et au mécanisme de la mort.

1° *Dose mortelle pour le chat de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.* — Ce qui se dégage à première vue de l'examen comparatif des deux tableaux donnant la toxicité de l'adrénaline pour le chien et pour le chat, c'est que chez ce dernier animal la résistance à l'empoisonnement est plus grande.

Après l'injection de 5 fois 0,25 milligr. et de 1 fois 0,50 milligr. par kilogramme, 6 animaux sur 6 survivent. Le chat de l'expérience 25 survit même à une dose de 0,9 milligr.

Plus élevée que pour le lapin, le cobaye et le chien, *la dose mortelle de*

l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve intermédiaire entre 0,50 et 0,81 milligr. par kilogramme.

La dose de 0,25 milligr. n'ayant pas provoqué la mort 5 fois sur 5, pourra être considérée comme dose thérapeutique limite

Le jeune chat de l'expérience 29, âgé seulement de 13 mois a résisté aussi bien à cette dose de 0,25 milligr. par kilogramme que le sujet 32, au contraire, très âgé.

Si nous considérons la dose globale, nous voyons que l'injection de 5 milligr. d'adrénaline peut être supportée par le chat (exp. 25) alors que nous l'avons vue, chez le chien, être toxique 3 fois sur 3 Ceci prouve bien la résistance plus grande du chat vis-à-vis de l'adrénaline.

2° *Action générale de l'adrénaline chez le chat.* — De même que chez le chien, si l'anesthésie ne parait pas faire varier la dose toxique de l'adrénaline, elle semble, par contre, modifier l'évolution du processus toxique.

Les expériences 20 et 21 nous avaient appris que les injections de doses formidables (10 et 19 milligr.), soit 4 et 5 milligr. par kilogramme faites sur des animaux anesthésiés par la morphine et le chloroforme, ne déterminaient la mort qu'après 3 et 4 heures. Au contraire, l'injection de 1 milligr. par kilogramme sur un animal, non anesthésié (exp. 26) provoqua la mort 8 minutes après.

Pour mieux déterminer cette influence de l'anesthésie sur l'évolution de l'empoisonnement par l'adrénaline, nous avons repris deux animaux, aussi semblables que possible (exp. 24 et 27) auxquels nous avons injecté une même dose d'adrénaline, soit 3 milligr. Le sujet de l'expérience 27, moins lourd de 500 gr. que son congénère avait été anesthésié préalablement. Il mourut seulement 7 heures après l'administration, tandis que le témoin, plus pesant et pour lequel la dose par kilogramme avait été moindre, succomba 22 minutes après l'injection. L'anesthésie semble donc bien retarder l'évolution des phénomènes toxiques.

A la dose non toxique de 0,25 milligr. par kilogramme, chez l'animal non anesthésié, l'adrénaline détermine de la faiblesse générale; le sujet se couche sur le côté, sa respiration est accélérée, parfois très accélérée, en même temps que s'observe de la discordance respiratoire. La salivation est abondante, la pupille dilatée. Parfois on observe des nausées, des vomissements; parfois, l'expulsion d'excréments.

Six à dix minutes après l'injection, la respiration quoique pouvant rester génée, se ralentit, la pupille commence à se contracter, et l'on

note de l'hypersécrétion lacrymale. L'animal se relève et une demie heure après l'injection, l'état redevient normal.

Avec une dose toxique, 1 à 2 milligr. par kilogramme, on observe les mêmes phénomènes, un peu plus précipités, et, après une période de coma, de durée variable, de l'écume sanguinolente s'écoule des narines. En même temps, la respiration devient asphyxique, puis s'arrête et quelqu temps après, le cœur s'arrête à son tour.

Chez l'animal anesthésié, et avec l'aide de la méthode graphique, il devient facile de se rendre compte des modifications circulatoires.

L'injection d'une faible dose d'adrénaline (0,014 milligr. par kilogr.), détermine immédiatement une augmentation de la pression artérielle et une irrégularité du pouls; mais, contrairement à ce qui a lieu chez le chien, il n'y a pas d'accélération immédiate; d'emblée, un léger ralentissement.

Une forte dose (5 milligr.) ne provoque pas une mort rapide par arrêt du cœur, comme chez le chien. Elle détermine une très notable élévation de la pression sanguine avec une accélération du pouls, mais le rythme se ralentit bientôt, en même temps que la pression baisse. 4 minutes après l'injection, la pression a repris sa valeur initiale, elle a peut-être même baissé légèrement et le rythme des pulsations se maintient à peine plus accéléré qu'avant l'injection

3° *Mécanisme de la mort.* — Chez le chien, anesthésié ou non, la mort par l'adrénaline est rapide, presque immédiate; chez le chat, elle est au contraire, lente chez l'animal normal; très lente, chez l'animal anesthésié.

Une fois seulement sur six, elle s'est produite au bout de 8 minutes, avec une dose de 1 milligr. par kilogramme. Avec la même dose, sur un animal anesthésié, elle s'est produite, au moins 7 heures après (la mort ayant eu lieu dans la nuit).

Sur l'animal non anesthésié, elle a lieu une autre fois 22 minutes après l'injection de 0,81 milligr., puis 3 h. 30' aprés l'injection de 2 milligr.; tandis que sur l'animal anesthésié, elle se produisit 4 h. après l'injection de 4 milligr. par kilogramme et 3 h. 15' après l'injection de 5 milligr. par kilogramme.

En somme, sans anesthésie la mort est arrivée 8 minutes, 22 minutes et 3 h. 30' après l'injection; et, après anesthésie, 3 h. 15', 4 h. et plus de 7 h. après l'injection.

Elle est donc, en général, très lente.

L'examen des graphiques relatifs au chat montre d'autre part que

l'action de l'adrénaline sur le cœur est assez fugace et que très rapidement cet organe reprend son rythme normal. Il nous semble donc difficile de reconnaître pour cause de la mort l'action sur le cœur. L'observation des animaux 24 et 28 nous a, en outre, permis de reconnaître que la respiration s'arrêtait avant le cœur.

Nous pensons donc que chez le chat, la mort se produit par asphyxie, par arrêt de la respiration.

Enfin, il est une lésion sur laquelle il nous plait d'insister et qui se trouve d'une façon constante chez les chats intoxiqués par l'adrénaline et qui mettent longtemps à mourir : c'est l'accumulation remarquable de sérosité dans le péricarde. A l'autopsie 28, il fut possible de recueillir plus de 6 c.c. d'une sérosité limpide et transparente, à peine teintée en rose.

4° *Accoutumance au poison.* — Dans leur communication, Bouchard et Claude (1) ont montré qu'il est possible de diminuer la susceptibilité des animaux à l'adrénaline et de créer une accoutumance qui leur permette de supporter des doses toxiques. L'examen de nos graphiques montre que l'accoutumance du cœur est très rapide, chez le chat.

Au cours de l'expérience 20, une première injection de 0,014 milligr. par kilogramme détermine une modification très évidente dans le fonctionnement du cœur, puis le cœur reprend rapidement son jeu normal. Une seconde injection de la même dose, faite seulement 2 minutes après, ne détermine déjà plus de modification sensible. Une troisième injection, faite 2 minutes après, est efficace, mais une quatrième reste sans effet.

Une demie heure après, 2 injections successives de 5 milligr. chacune, restent pour ainsi dire, sans effet. La mort n'a lieu que 2 heures et demie plus tard.

Dans l'expérience 20, les résultats sont de même nature. Une première injection de 5 milligr. cause une augmentation de pression énorme et une accélération notable du pouls ; une deuxième injection de la même dose, faite seulement 6 minutes après, ne modifie plus que très légèrement la mécanique circulatoire.

V. — Conclusions générales.

I. Pour le chien, comme pour le lapin et le cobaye, la dose mortelle de l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve intermédiaire entre 0,1 et 0,2 milligr. par kilogramme.

(1) Bouchard et Claude : *loc. cit.*

II. Pour le chat, qui présente une résistance remarquable à l'action de cette substance, la dose mortelle se trouve intermédiaire entre 0,5 et 0,8 milligr. par kilogramme.

III. L'anesthésie par morphine et chloroforme ne fait pas varier la dose toxique, mais modifie l'évolution du processus toxique. Elle empêche l'influence accélérante sur la respiration, supprime l'anhélation et chez le chat retarde la mort.

IV. La mort par l'adrénaline est rapide chez le chien qu'il soit anesthésié ou non; elle est au contraire lente chez le chat à l'état de veille et très lente chez ce même animal anesthésié. Elle a lieu chez le chien par arrêt du cœur et chez le chat par asphyxie.

V. L'accoutumance du cœur à l'adrénaline est extrêmement rapide chez le chat et se manifeste déjà quelques minutes après l'injection.

VI. Le principe actif des capsules surrénales doit être considéré comme étant surtout un poison du système nerveux.

Alfort, 11 mars 1904.

AUS DER KLINIK DES PROF. MAIXNER IN PRAG.

Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins.

VON

Dr VÁCLAV PLAVEC.

Theobromin ist wie das Koffeïn ein Methylderivat des Xanthins, und es sind daher beide Substanzen chemisch nahe verwandt. Auch ihre physiologische Wirkung im Körper ist ähnlich und im Grunde genommen nur quantitativ verschieden. Die beiden genannten Präparate sowie überhaupt alle Methylderivate des Xanthins wirken hauptsächlich auf das Muskel- und Nervensystem.

Die diuretische Wirkung wurde viel früher beim Koffein erkannt. In Holland hat bereits im Jahre 1725 ZWINGER die Wassersucht mit einem Kaffeeaufguss behandelt; das reine Koffein empfahlen als cardiacum und diureticum erst BRACHENRIDGE, HUCHARD, LÉPINE, RIEGEL u. A.

Auf die diuretische Wirkung des Theobromins lenkte die Aufmerksamkeit der Kliniken vor nicht langer Zeit v. SCHROEDER (1) durch seine Versuche an Kaninchen. Nach den Versuchen SCHROEDER's wird das Koffein vom Theobromin bedeutend übertroffen, denn das letztere ist ganz ungefährlich, eine Reizung des Zentralnervensystems tritt erst bei lethalen Dosen auf und diese sind ungefähr sechsmal grösser als beim Koffein; andererseits ist die diuretische Wirkung des Theobromins viel grösser als die des Koffeins.

Die Frage der diuretischen Wirkung des Theobromins ist bisher noch nich definitiv entschieden. Die Mehrzahl der Autoren behauptet zwar nach der unsprünglichen Lehre v. SCHROEDER's, dass das Theobromin ein wahres, auf das Nierenepithel wirkendes Diuretikum sei und

dass der Erfolg fast immer prompt eintrete; es giebt aber auch einige Autoren, welche die diuretische Wirkung des Theobromins sehr skeptisch betrachten. v. SCHROEDER ist zu seinem Schlusse durch Tierversuche gekommen, während die klinische Erfahrung, von welcher aus die übrigen Autoren die diuretische Wirkung betrachten, nicht immer so positiv und einheitlich ausfiel, dass jedermann von dem hohen diuretischen Werte und der sicheren Wirkung des Theobromins überzeugt wurde.

FÜRBRINGER, (2) der bald nach GRAM (3) das Diuretin(1) prüfte, führt an, dass es zwar eine sicherere Wirkung besitzt als das Koffein, dass sich jedoch der erwartete Erfolg häufig nicht einstellt. W. SCHMIEDEN (2) vergleicht die Diuretinwirkung mit der Wirkung des Kalomels und glaubt, dass sie ebenfalls so unkonstant ist.

CHMELNICKU (2) sah eine diuretische Wirkung nur bei Emphysem. NICKSTAEDT (2) beobachtete nur eine so kleine diuretiche Wirkung, dass sie nicht zu vergleichen ist mit der Wirkung bei Kali aceticum, Scilla oder Kalomel. Auch BARDET (4) giebt an, dass das Diuretin kein so vorzügliches Mittel ist, wie man gewöhnlich annimmt.

MONTAG (5) empfiehlt zwar das Agurin als gutes Diuretikum, er konnte aber mit Digitalis bisweilen bessere diuretische Resultate erzielen.

Gegen diese und vielleicht noch einige ähnliche mehr oder minder skeptisch lautende Betrachtungen der diuretischen Theobrominwirkung steht in der Literatur freilich eine grosse Reibe klinischer Beobachtungen, welche das Theobromin (resp. die Theobrominpräparate) für ein verlässliches und stark wirkendes Diuretikum erklären(2). Ein grosser Teil dieser Beobachtungen stimmt sogar darin überein, dass das Theobromin (resp. Diuretin oder später Agurin) ein so vorzügliches Diuretikum sei, dass es auch in Fällen wirkt, wo Digitalis, Strophantus, Scilla, Kalomel oder Koffein versagten (GRAM, KORITSCHONER (6), HOFFMANN (7), FRANK (8), ASKANAZY (2), HUCHARD (4), OSTROWICZ (8), FAUSER (9), v. KÉTLY u. a.).

---

(1) Wie allgemein bekannt ist, wird das Theobromin in der praktischen Medizin wegen der schweren Löslichkeit gewöhnlich in der Form der sogen. Doppelsalze verordnet, und wenn ich also in folgendem über die klinischen Erfahrungen mit dem Theobromin sprechen werde, handelt es sich eigentlich immer um die Wirkung eines von diesen künstlichen Präparaten: Theobrominnatrium-natriosalicylicum (sogen. Diuretin). Theobromin-lithium-lithiosalicylicum (sogen. Uropherin), Theobrominnatrium-natriobenzoicum und in der letzten Zeit Theobrominonatrium-natrioceticum (sogen. Agurin).

(2) Es wäre vielleicht überflüssig, die diesbezügliche, sehr zahlreiche Litteratur auch hier anzuführen; es sei mir erlaubt, nur auf andere schon früher von ASKANAZY (2), LEWITT (11) oder von mir selbst (12) publizirten Abhandlungen hinzuweisen.

Es ist aber von grosser Bedeutung, dass nicht nur die übrigen, sondern auch die letztgenannten Autoren immer gewisse Fälle von hydropischen Kranken verzeichnen, wo die Diurese sich nach Theobromin nicht erhöhte; sie widmen jedoch diesen Fällen nicht die gehörige Aufmerksamkeit. Besonders bei Nephritis war die diuretische Wirkung des Theobromins eine ungleiche. HNÁTEK (13) und FRANK verzeichnen eine stärkere diuretische Wirkung bei chronischen Nephritiden als bei Herzfehlern, während die übrigen Beobachter angeben, dass das Theobromin am besten bei intakter Niere wirke. GEISLER (14) und HNÁTEK beobachteten bessere diuretische Resultate bei akuten Nephritiden als bei chronischen; ASKANAZY, HUCHARD, LITTEN (15), MICHAELIS (15), REYE (16) geben das Gegenteil an.

Bezüglich der Nierenentzündung kann diese ungleiche Wirkung des Theobromins keineswegs überraschen, denn wir wissen nicht, wie in dem einzelnen Falle das Epithel der Nieren affizirt ist; auffallend bleibt jedoch, dass auch bei völlig gesunden Nieren und gesundem Herzen das Theobromin versagte. Bei Exsudaten der serösen Häute (besonders bei Karzinomatose und Tuberkulose) und bei Transsudaten in der Bauchhöhle, infolge Störungen der Zirkulation im Pfortadersystem, sind die Resultate gewöhnlich negativ gewesen (GEISLER, FRANK, PAWINSKI (17), HOFFMANN, HOLLE (18) u. a.). FRANK beobachtete in Fällen von exsudativer Pleuritis eine diuretische Wirkung bloss in einem Falle; NUSCH gibt sehr ungleichmässige Resultate an. CERWINKA (19) ist der einzige, welcher bei Exsudaten nach Agurindarreichung eine Steigerung der Diurese auf die zwei- bis dreifache Menge verzeichnet. Bei Cirrhosis hepatis werden bloss von SIEFART (2), MICHAELIS und TAUSZK (20) vereinzelte Erfolge angegeben, während alle anderen Autoren von einem negativen Resultate sprechen.

Nicht minder strittig ist die Wirkung des Theobromins auf den gesunden Menschen. Nach einigen Berichten ist die Diurese eine überraschende, nach anderen ist dieselbe nur unbedeutend. PFEFFER (13) und HOFFMANN beobachteten keine oder nur eine unbedeutende Diurese. Bessere Resultate hatten GEISLER, HNÁTEK, IMPENS (21), HESS (22) und v. KÉTLY. DESTRÉE allein beobachtete bei einem Manne mit Ischias und bei einer neurasthenischen Frau eine Erhöhung der Diurese fast auf die dreifache Menge. MICHAELIS prüfte das Agurin bei einem einseitigen Nierentumor und bei einem Kollegen, jedoch mit ungleichem Erfolge: Im ersten Falle stieg die Diurese ebenso wie bei DESTRÉE auf die dreifache Menge, während im zweiten sich die Diurese bei der Agurinbehand-

lung (5 Tage) nicht änderte. IMPENS gibt an, dass die Steigerung der Diurese bei einem Gesunden nur in den ersten Stunden nach dem Einnehmen des Theobromins (d. h. Diuretins oder Agurins) erfolgt, während sich später im Gegenteil eher eine Verminderung der Diurese einstellt, sodass die ganztägige Harnmenge unverändert bleibt.

Aus dieser kurz gefassten Theobrominlitteratur ist leicht zu ersehen, wie die einzelnen Angaben bedenklich auseinander gehen und wie oft die diuretische Wirkung des Theobromins versagt, obzwar auch vom klinischen Standpunkte aus die diuretische Wirksamkeit des Theobromins im ganzen nicht bezweifelt werden kann. Nach meiner Anschauung aber ist diese Ungleichmässigkeit der diuretischen Wirkung des Theobromins nur eine scheinbare, und teils aus meinen auf der Klinik des Herrn Prof. MAIXNER beobachteten Fällen, teils gerade aus der bisherigen Theobrominlitteratur glaube ich, dass auch die klinische Erfahrung über die Theobromindiurese, ähnlich wie die v. SCHROEDER'schen Versuche zu einem einheitlichen Schlusse führt, welcher aber im wesentlichen von dem SCHROEDER'schen abweicht, d. h. die Wirkung des Theobromins nicht in die Nieren, sondern in das Herz und in die vasomotorischen Zentren verlegt.

Um ein eigenes Urteil zu erlangen, prüfte ich das Theobromin an mir selbst und an zwei anderen gesunden Leuten; ausserdem bei einem Tabiker, der an keinerlei Nierenaffektion oder Zirkulationsstörung litt.

Mit Bezug auf die Angaben von IMPENS hatte ich mein Augenmerk in erster Linie auf die Diurese in den ersten Stunden nach Einnehmen des Theobromins gerichtet.

Vier Stunden nach dem Mittagsmahle wurde zuerst die Blase entleert und darauf nach 1 Stunde 15 Min. von neuem urinirt : 59 c.c. Dann wurde 0,5 gr. Agurin ohne Wasser genommen und nach weiterer 1 Stunde 15 Min. urinirt : 58 c.c. und nach einer halben Stunde noch 22 c.c. Die Resultate mit Diuretin fielen prozentuell ganz ähnlich aus. Ein anderer Versuch bestand darin, dass ich einem mässigen Potator, der bei gleicher Diat zirka 2500 c.c. täglich urinirte, 3 Stunden nach dem Essen 1 gr. Diuretin gab; 3 Stunden danach urinirte er 290 c.c., was proportional mit der Zeit multiplizirt, die gewöhnliche Tagesmenge des Harns ergeben würde.

Zu ähnlichen Resultaten kam ich, als ich die ganztägige Harnmenge beobachtete. Bei dem letztgenannten Manne gab ich vom 27 März bis 7 April stets nur manchen Tag 5 gr. Agurin oder Diuretin in Lösung, und die Diurese gestaltete sich folgendermassen : 2600 — *Agurin* : *2700*—2600— *Diuretin* : *2700*—3200—2500 —2550— *Agurin* : *2550*—3100—2800 — *Diuretin* : *2900*—2600. Bei dem schon genannten Tabiker gab ich 4 Tage Diuretin; zuvor war die Diurese in 24 Stunden : 1900—2000—1700—1400—2000—2000—1900—2000.

Agurin 5 gr. in Lösng : 1700—1950—1700—1800.

Während der Pause : 2000—1600—1900—1800—1800.

Diuretin 5 gr. : 2600—1830. Ein Tag Pause : 2000 und dann wieder Diuretin : 2100 —2000. In weiteren 5 Tagen war die Diurese : 1700—2000—1900—1900—1800—2000.

Aehnlich fiel auch der dritte Versuch bei einem 8jähr. Knaben (mit 2 gr. Augurin oder Diuretin täglich) negativ aus.

In keinem von den erwähnten Fällen kann man von einer sichtlich erhöhten Diurese infolge Darreichung von Theobromin sprechen; selbst die relative Erhöhung der Diurese in den ersten Stunden nach Einnehmen des Diuretins liess sich nicht konstatieren. Ich muss daher mit PFEFFER uud HOFFMANN übereinstimmen, dass das Theobromin im Gesunden eine Erhöhung der Diurese nicht hervorrufe.

Auch bei mit Hydrops behafteten Kranken konnte ich nicht in vielen Fällen eine ersichtliche Steigerung der Diurese mit Theobromin erzielen. So beobachtete ich weder bei einfachem Aszites noch bei den Exsudaten (sei es entründlicher, tuberkulöser oder karzinomatöser Natur) eine Steigerung der Diurese.

Auch bei reiner Nephritis (ohne besondere Herzkomplikationen) waren unsere diuretischen Resultate keineswegs zufriedenstellend (12). Selbst in den besten Fällen, in denen es überhaupt zu einer erhöhten Diurese kam, war der Unterschied in der Diurese ein unbedeutender. Bei einer subakut Nephritis schwankte die die Diurese während der Behandlung mit Koffein und Diuretin um 1200 c.c. Die später eingetretene Urämie mit ihren schweren Symptomen bewies jedoch, dass die sekretorische Tätigkeit der Nieren doch eine ungenügende war. Bei chronischen Nephritiden trat zwar einige Tage nach der Ankunft des Patienten bei Darreichung von Theobrominpräparaten eine Erhöhung der Diurese um zirka ein Drittel ein. Es ist aber zweifelhaft, ob es sich in jedem dieser Fälle um eine diuretische Wirkung des Theobromins handelte, denn man muss auch berücksichtigen, dass es sich hier um den Einfluss der Diätregelung handelt, was bei einer Nierenentzündung von ganz besonderer Bedeutung ist. Nach Aussetzen der Theobrominpräparate trat gewöhnlich keine Aenderung in der Diurese ein und wir können auch schon daraus auf eine nur unbedeutende diuretische Wirkung schliessen.

Die besten diuretischen Wirkungen des Theobromins beobachteten wir bei Oedemen infolge Zirkulationsstörung, obwohl auch hier sich Fälle vorfanden, in welchen die diuretische Wirkung nicht eintrat. Geschah dies bei einer vorgeschrittenen Affektion, welche in kürzester Zeit letal endigte, dann überraschte das negative Resultat nicht. Häufig jedoch trat bei noch ziemlich gut erhaltenen Fällen, bei denen später eine Besserung sich einstellte, nach Theobromin eine nur unbedeutende Erhöhung der

Diurese ein. Es gab auch Fälle, wo das Theobromin anfangs garnicht wirkte, während es später verabreicht, eine deutliche Steigerung der Diurese hervorrief. Bei näherer Analyse dieser Unterschiede in der Diurese bei Zirkulationsstörungen zeigt es sich, dass diese ungleiche Theobrominwirkung auf die Diurese keineswegs nur eine zufällige ist und dass das Theobromin nicht auf jeden infolge einer Zirkulationsstörung hervorgegangenen Hydrops gleich wirkt. Bei zwei Fällen von Emphysema pulm. mit bedeutender Anasarca der unteren Extremitäten trat im ersten Falle eine Erhöhung der Diurese bloss um 200—300 c.c. ein (auf ursprüngliche 700 c.c.) und in zweiten Falle änderte sich nach Theobromin die Diurese sowie auch Anasarea so gut wie gar nicht.. Auch in Fällen von mehr entwickelter Erkrankung der Herzklappen und Herzostien, besonders wenn dieselbe mit grösserer Beschleunigung des Pulses oder Arythmie verbunden war, stieg die Diurese niemals auffallend.

Die grösste Steigerung der Diurese beobachtete ich bei dilatativen Hypertrophien des Herzens, bei denen — nach dem niedrigen, mässig arrhytmischen Pulse bei unreinen Tönen oder schwachen Geräuschen zu schliessen — mehr die Herzmuskelschwäche vorherrschte als eine Verengerung der Ostien oder der ungenügende Verschluss der Klappen. In einem solchen Falle stieg die Diurese von 100 auf 4000 c.c. ohne Anwendung anderer Kardialmittel, in einem anderen Falle, wo unbedeutende Oedeme bestanden, von zirka 600 auf 1600 c.c. Das es sich wirklich um eine Theobrominwirkung handelte, kann man aus der entsprechenden Aenderung der Diurese erkennen, wenn der Kranke für einige Tage das Agurin oder das Diuretin aussetzte und dann neuerdings zu nehmen begann oder wenn die Dosis gesteigert wurde.

Auf solche Fälle, bei denen die Zirkulationsstörung und die Oedeme hauptsächlich in einer Adynamie und Schwäche des Herzmuskels beruhten, hatte Digitalis bezüglich der Diurese keinen Einfluss. Bestand aber ausser der Adynamie noch eine grössere Beschleunigung oder Arrhytmie des Herzschlages, dann war es nothwendig, früher Digitalis zu geben. Die nach der Regelung der Herztätigkeit stark erhöhte Diurese stieg sodann bei Theobromindarreichung noch um ein bedeutendes Mass. Ich mus daher mit PAWINSKI übereinstimmen, dass das Theobromin auf die Innervation des Herzens und somit auf den Rhytmus der Herztätigkeit keine Wirkung ausübt. Zu ähnlicher Anschauung gelangten noch manche andere Beobachter, denn es wird von vielen Seiten behauptet, dass man die besten diuretischen Resultate erzielt, wenn ausser einem Theobrominpräparat entweder zuvor oder gleichzeitig Digitalis verabreicht wird

(Hoffmann, Frank, Demme (6), Huchard, Litten, Michaelis, de Buk, Cerwinka, Nusch (25), Fauser u a.).

Auch Pawinski, Franck, Buchwald (26), Huchard, Hess, Solacolu (27) und Fauser beobachteten die grösste diuretische Wirkung des Theobromins bei solchen Oedemen, wo die Zirkulationsstörung hauptsächlich in einer Erkrankung des Herzmuskels beruhte (Arteriosklerosis).

Nach Pawinski nützt die Digitalis bei Herzklappenfehlern am besten zu Anfang der Erkrankung; wenn jedoch nach der Hypertrophie eine Schwäche des Herzmuskels infolge beginnender Degeneration eintritt, dann kann nach Pawinski noch — so lange die Degeneration nicht weit vorgeschritten ist — das Diuretin (d. i. Theobromin) von Nutzen sein.

Die sekundären Veränderungen des Myokards und die daraus folgende Schwäche des Herzens finden wir am häufigsten bei der Arteriosklerose, bei Erkrankung der Klappen und des Ostiums der Aorta, bei Potatoren und bei chronischen Nephritiden, und gerade in diesen pathologischen Fällen hatte auch das Theobromin nach unserer Beobachtung die beste diuretische Wirkung. Bei unseren chronischen Nephritikern war der diuretische Effekt desto deutlicher ausgeprägt. je mehr die Verminderung der Diurese ausser der Nephritis auch durch die Adynamie des Herzens verursacht wurde; in Fällen, wo klinisch eine Störung der Herztätigkeit, im Vordergrunde stand, stieg die Diurese nach Theobromin bis auf die dreifache Harnmenge. Auch v. Kétly, Solacolu bemerken, dass unter allen chronischen Nephritiden bloss bei der arteriosklerotischen Niere eine erhöhte Diurese nach Theobromin eintrat.

Geisler und Michaelis fanden allein eine grössere Erhöhung der Diurese bei Klappenfehlern als bei den sog. Myokarditiden Nach meiner Ansicht kann man nicht in jedem Falle von Herzfehlern Myo- und Endokarditis genau von einander scheiden und ich glaube, dass auch die Fälle von Geisler und Michaelis eine Erkrankung des Myokards nicht ausschliessen.

Es ist nun eine wichtige Frage, wie diese ungleichmässige Wirkung des Theobromins auf die Diurese zu erklären ist. Nach der Anschauung Schroeder's, welcher die diuretische Wirkung des Theobromins (ähnlich wie die des Koffeins) durch eine diuretische Beeinflussung des Sekretionsepithels der Nieren erklärt, sollte eine Erhöhung der Diurese nicht nur in jedem Falle von Hydrops, sondern auch im gesunden Organismus eintreten. Hoffmann, Impens, Michaelis wenden mit Rücksicht auf ihre negativen Resultate bei Gesunden zwar ein, dass ein gewisses Uebermass von Flüssigkeit im Körper vorhanden sein müsse, wenn unter dem Einflusse

des diuretischen Mittels eine dauernde Erhöhung der Diurese eintreten soll. Diese Erklärung ist aber sehr wenig wahrscheinlich, da es bekannt ist, dass sich nach dem Flüssigkeitverluste das Durstgefühl richtet und nach diesem wiederum die Aufnahme von Flüssigkeit in den Körper. Wenn also bereits bei den Versuchen dieser Autoren eine auffallend erhöhte Diurese infolge der besonders angeordneten, gleichmässigen Aufnahme von Flüssigkeiten nicht eintrat, sollte man wenigstens einen auffälligen Durst konstatieren. Bei meinen Versuchen an Gesunden habe ich den betreffenden Personen das Trinken nicht verboten und doch stellte sich weder eine Erhöhung der Diurese noch ein besonderes Durstgefühl ein.

Alle echten Diuretica, sei es salinischer oder organischer Natur, steigern die Diurese bei erhöhtem Durstgefühl selbst ohne einen Vorrat an freier Flüssigkeit. Nach HNÁTEK erreichte BRUNTON auch mit Digitalis bei Gesunden nicht nur eine Erhöhung der Diurese, sondern auch Durstgefühl. Bei Hunden beobachtete ich selbst eine erhöhte Diurese und grossen Durst nach Verabreichung von Terpentinöl in Gelatinekapseln. Wenn also das Theobromin und ähnliche Verbindungen echte Diuretica wären, müssten sie stets bei normalem Blutkreislauf und gesunden Nieren eine Erhöhung der Diurese hervorrufen, selbst wenn im Körper nicht freie Flüssigkeit wäre.

IMPENS glaubt, dass das Kaninchen deshalb so bedeutend auf das Theobromin durch Erhöhung der Diurese reagirt, weil es — zum Unterschied vom Hunde — stets einen kleinen Flüssigkeitsvorrat im Cavum peritoneale besitzt. IMPENS will damit vielleicht den auffallenden Unterschied in der diuretischen Reaktion erklären, welche v. SCHROEDER (28) beim chloralisirten Kaninchen und Hunde nach dem Koffein beobachtete; beim Kaninchen wurde die Diurese um 6 % des Körpergewichtes erhöht, während sie beim Hunde unverändert blieb. SCHROEDER suchte dies auf natürlichem Wege zu erklären und schloss, dass das Koffein auf die Niere des Hundes keinen Einfluss ausübe.

Die negativen Resultate bezüglich der Diurese bei mit Aszites behafteten Leuten, die an einer Störung des Pfortaderkreislaufes oder an Exsudaten der serösen Höhlen litten, bestätigen die Anschauung von IMPENS u. a. keineswegs. In solchen Fällen besteht ein bedeutender Vorrat an freier Flüssigkeit im Körper, die Nieren und die Zirkulationsapparate sind in ihrem gesunden Zustande unberührt, und doch trat eine erhöhte Diurese in der Mehrzahl der Fälle nicht ein.

Die verhältnismässig unbeteutend diuretischen Resultate, die GEISLER, HNÁTEK, HESS und v. KÉTLY durch die Theobrominpräparate an Gesunden

erreichten, können mit Rücksicht auf die Lehre von v. SCHROEDER nicht befriedigen HNÁTEK nimmt ausserdem eine bedeutende Mitwirkung des im Uropherin enthaltenen Lithiums auf die Diurese an. Bloss die Resultate von DESTRÉE (l. c.) würden der Existenz einer diuretischen Wirkung des Theobromins auf das Sekretionsepithel der Nieren entsprechen. DESTRÉE ist leider mit seiner Beobachtung ganz allein geblieben.

Wenn wir auf dem Standpunkte stehen, dass das Koffein und das Theobromin, die Diurese erhöhen infolge ihrer chemischen Einwirkung, d h. Reizung des Nierenepithels zur grösseren Tätigkeit, so muss es uns auffallend sein, dass selbst nach tötlichen Dosen dieser zwei Präparate die reizende Wirkung in den Nieren nicht eine solche Höhe erreicht, dass sie wenigstens zu einer teilweisen Alteration des Nierenepithels führen würde (Albuminurie oder Anurie). Etwas derartiges ist nirgends beschrieben, obwohl über die Wirkung des Koffeins und Theobromins im Körper bereits eine grosse Reihe von eingehenden Arbeiten erschienen ist. Nach v. SCHROEDER steigt die Diurese mit der Koffeindosis nur bis zu einem gewissen Masse; nimmt die Dosis noch weiter zu, so bleibt die Diurese dennoch unverändert. Bei Nephritikern wurde auch bei der Maximaldosis des Koffeins oder Theobromins keine Verschlimmerung des entzündlichen Prozesses beobachtet, obwohl das Epithel hier sehr refraktär ist; es wurde in Gegenteil sogar ein Sinken der Albuminurie sichergestellt. KORITSCHONER gab bis 10 gr. Diuretin pro die und beobachtete eine Erhöhung der Diurese bis auf 12,000 c.c. und doch trat in seinen Fällen eine Abnahme der Zylinder und des Eiweisses im Harn ein; es hat sich also nach der Maximalwirkung des Theobromins die Nephritis nicht nur nicht verschlimmert, sondern sogar gebessert. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch TAUSZK u a.

Danach wären das Koffein und das Theobromin so adäquate Reizmittel des Nierenepithels, dass es in der Pharmakologie kein zweites Analogon gäbe.

Diese Umstände sind umsomehr auffallend, als doch andererseits die heftige Einwirkung des Koffeins und Theobromins auf den Muskel wohlbekannt ist. Diese Wirkung äussert sich zwar hauptsächlich bei Kaltblütern (bereits bei Milligrammdosen), aber JOHANNSEN (29) beobachtete eine ähnliche Wirkung des Koffeins, auch bei Katzen und PERETTI (29) bei Hunden und Kaninchen. FILEHNE (1), ALBANESE (30), BONDZYNSKI und GOTTLIEB (20) fanden, dass das Theobromin am Froschmuskel eine grössere Starre hervorruft als das Koffein. FILEHNE wies gleichzeitig nach, dass das Theobromin zum Unterschiede vom Koffein auf das Zentral-

nervensystem nicht einwirke. Nur bei letalen Dosen des Theobromins beobachtete v. SCHROEDER bei Kaninchen eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Infolgedessen ist das Theobromin viel weniger giftig und wird in 5—6 mal höheren Dosen vertragen als das Koffein. Umsomehr fällt aber bei der klinischen Beobachtung seine Muskelwirkung in Betracht.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen wirkt das Theobromin öfter und viel mehr diuretisch als das Koffein. Hingegen wissen wir auch, dass die Wirkung des Theobromins auf den Muskel eine mächtigere ist und dass man das Theobromin in höheren Dosen verabreicht. Es ist daher ganz natürlich, wenn wir auch diese Wirkung des Theobromins bei den beobachteten Fällen nicht ausseracht lassen. Wir müssen die Muskelwirkung des Theobromins schon deshalb in Betracht ziehen, weil die diuretische Wirkung des Theobromins sich ganz besonders in jenen Fällen äusserte, in denen der Herzmuskel pathologisch verändert war. Bei gesunden Leuten und beim einfachen Aszites wirkt das Theobromin bis auf geringe Ausnahmen nicht; ausserdem ist es auch nicht sichergestellt, ob es sich bei den Leuten, bei denen sich auch unter diesen Umständen eine Wirkung einstellte, nicht um eine Erkrankung des Herzmuskels handelte. Bei einer Störung des Pfortaderkreislaufes tritt gewiss der Aszites um so eher auf, je schwächer die Herzkontraktionen sind. Wenn durch Kardiaka die Tätigkeit des Herzmuskels geregelt wird, kann ein derartiger Aszites (auch ohne eine Aenderung der Pulsfrequenz) kleiner werden oder völlig schwinden, während sich ein bei regelmässig funktionirendem Herzen entstehender Aszites nach einem bloss auf den Herzmuskel wirkenden Arzneistoffe entweder nur unbedeutend oder überhaupt nicht ändern wird. Ein echtes Diuretikum müsste in jedem Falle von Aszites gleich wirken. Die Ausnahmen der diuretischen Theobrominwirkung beim Aszites und bei Exsudaten der serösen Höhlen können wir uns daher eher durch die Herzmuskelwirkung des Theobromins als durch den direkten Einfluss auf das Nierenepithel erklären.

Dass solche Verhältnisse tatsächlich existiren, davon konnte ich mich gerade in der letzten Zeit überzeugen. Es handelte sich um einen älteren Herrn, welcher einen starken Potus von Bier durch viele Jahre gestand und seit kurzer Zeit mit einem grossen Aszites und leichter Atemnot behaftet war, die Füsse waren jedoch nicht angeschwollen. Die ausgeführte Untersuchung ergab zwar die sicheren Zeichen für die Cirrhosis hepatis, man konnte aber auch eine mässige Erweiterung und Adynamie des Herzens erweisen. Nur in diesem Falle sah ich nach Theobromindarreichung den selbständigen Hydrops der Bauchhöhle unter der erhöhten

Diurese verschwinden, während in zahlreichen anderen Fällen von einfachem Aszites das Theobromin ohne Wirkung blieb.

Die anregende Wirkung des Theobromins auf den Herzmuskel können wir nicht nur aus der Ungleichmässigkeit der diuretischen Wirkung des Theobromins annehmen, sondern auch aus den Versuchen, die ein Anhänger der SCHROEDER'schen Lehre am isolirten Froschherzen anstellte. IMPENS beobachtete nämlich, dass durch das Hinzufügen von Theobromin zur Ernährungsflüssigkeit die absolute Kraft der Herzkontraktionen zwar sank, dass sich aber andererseits das Volumen jeder einzelnen Herzkontraktion unter der Theobrominwirkung etwas vergrösserte, so weit die Ueberlastung (= Blutdruck) einen gewissen Grad nicht überschritt. Die die Blutzirkulation fördernde Herzwirkung des Theobromins, welche v. SCHROEDER noch nicht kannte, ist also von IMPENS mit Bestimmtheit nachgewiesen. Wir sehen also, dass das Theobromin auch ohne Erhöhung des Blutdruckes die Zirkulation ausgiebig fördern kann. Vielleicht ist eben deshalb die Herzwirkung des Theobromins v. SCHROEDER und vielen anderen Autoren entgangen, weil das Theobromin durch die Ausgiebigkeit der Herzkontraktion und nicht durch Erhöhung der Pulsfrequenz wirkt.

Die Beobachtung von IMPENS ist um so glaubwürdiger, weil auch viele der bereits erwähnten Kliniker eine Steigerung der Herztätigkeit bei der Theobrominbehandlung beschreiben. GRAM, KOUINDJY-POMERANTZ (2), KORITSCHONER, SIEFART, KRESS (2), SCHMIEDEN stimmen zwar mit v. SCHROEDER überein, dass das Theobromin auf das Herz nicht einwirke, aber die von PFEFFER, HOFFMANN, BABCOCK (2), GEISLER, PAWINSKI, ASKANAZY und SOLACOLU angeführten Beobachtungen haben den bestimmten Nachweis geliefert, dass die Grösse des Pulses und teilweise auch der Herzrhytmus sich früher ändere als die Diurese und die Oedeme. Nach diesen Autoren nimmt gleich nach den ersten Dosen des Diuretins (resp. Theobromins) die Dyspnoë ab und die Kranken fühlen sich leichter. An den Sphygmogrammen von GEISLER, HOFFMANN und PAWINSKI kann man genau erkennen, dass der Puls zur Zeit der Diuretinbehandlung ein höherer ist und schneller ansteigt.

ASKANAZY und TAUSZK empfehlen, gestützt auf ihre zahlreichen Fälle, das Theobromin als ein vorzügliches Kardiakum, welches auch ausserhalb der Zeit der Oedeme bei Herzfehlern und besonders bei Angina pectoris von guter Wirkung ist. PAWINSKI empfiehlt das Theobromin besonders bei der Insuffizienz der Aorta. Auch in unseren zwei Fällen von Aorteninsuffizienz fühlten sich die Kranken bereits am zweiten Tage der Theobrominbehandlung kräftiger, ihre Atemnoth und Brustbeklemmung

wurden geringer, obwohl es sich in einem der Fälle gar nicht um Oedeme handelte. Auch in den anderen Fällen von inkompensirten Herzfehlern konnte man eine gewisse subjektive Erleichterung konstatieren und zwar noch früher, bevor die Oedeme geschwunden waren. Der Puls wurde bald nach der Theobromindarreichung voller, obwohl er bezüglich der Frequenz im ganzen unverändert blieb; eine Ausnahme machten die mit stärkerer Arrhytmie kombinirten Fälle, bei denen man früher Digitalis geben musste.

Bei unseren Kranken, bei denen das Theobromin schon eine deutliche Wirkung zeigte, sank die Diurese auch nach Verschwinden der Oedeme nicht unter ein gewisses (ungefähr normales, mit Rücksicht auf den Zustand des Kranken jedoch erhöhtes) Mass (zirka 1400 c.c.) und erst nach Aussetzen des Diuretins oder Agurins trat ein weiteres Sinken der Diurese ein. Eine änliche Beobachtung machten auch HOFFMANN, FRANK, v. KÉTLY und CARBONELL Y SOLÉS (31). Also auch da, wo kein Uebermass an freier Flüssigkeit besteht, erhält das Theobromin eine relative Erhöhung der Diurese, wenn es sich um ein ungenügend funktionirendes Herz handelt.

Die Erhöhung der Herztätigkeit durch Theobromin wurde also von vielen Seiten objektiv nachgewiesen, stets aber bloss bei Leuten mit Herzfehlern. Im gesunden Körper sind die Herzkontraktionen an und für sich so vollkommen, dass ohne eine Aenderung der Pulsfrequenz die Herztätigkeit nur unbedeutend steigen kann. Daher beobachtete v. SCHROEDER keine Erhöhung der Diurese beim Hunde und PFEFFER, HOFFMANN und MICHAELIS bei Gesunden. Die *kleine* Steigerung der Diurese bei Gesunden, die GEISLER, HNÁTEK, HESS und v. KÉTLY nach Theobromin angeben, kann auch durch Erhöhung der zuvor ungenügenden Herztätigkeit erklärt werden. Wenn nämlich die Störung der Herzmuskeltätigkeit einen gewissen Grad noch nicht erreicht hat, muss es gar nicht zu Oedemen kommen; ein solcher Mensch kann anscheinend vollkommen gesund sein und leidet höchstens an leichter Anämie oder mässiger Hydrämie, durch Theobromin wird jedoch die Herztätigkeit erhöht, und infolge der erhöhten Zirkulation steigt auch etwas die Diurese. Schon oben habe ich darauf hingewiesen, dass BRUNTON bei Gesunden durch Digitalis eine Erhöhung der Diurese erzielte. Uebrigens können an der Steigerung der Diurese auch die individuellen vasomotorischen Einflüsse beteiligt sein.

Bei Leuten, bei denen das Herz schwach und dilatirt ist und wo die Zirkulation so gestört ist, dass sich Oedeme und Zyanose einstellen, kann das Theobromin die Herztätigkeit und damit auch die Zirkulation und die Diurese bedeutend heben. Die die Nieren passirende, erhöhte Blut-

menge gleicht nach Darreichung des Theobromins etwa jener, die sonst passiren würde, wenn der betreffende Mensch vollkommen gesund wäre und daher sinkt auch die Diurese nach Verschwinden der Oedeme (d. i. nach Ausscheidung der freien Flüssigkeit aus dem Körper) ungefähr auf das normale Mass trotz der weiteren Darreichung und Wirkung des Theobromins.

Schliesslich ist es sehr wahrscheinlich, dass die Diurese nur deshalb bei Herzkranken steigt, weil das Theobromin viel mehr auf den kranken (degenerirten) als auf den gesunden Muskel wirkt. Der Molekularzustand und die Funktion des kranken, ermüdeten oder vielleicht bereits in Degeneration befindlichen Herzmuskels verhalten sich gewiss in chemischer Beziehung ganz anders als der gesunde Muskel.

Nach Korentschewsky (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 49, p. 7) ist es merkwürdig, dass das Theobromin auf degenerative, mit Vacuolenbildung behaftete Formen des Paramäcium einen gewissermassen heilsamen Einfluss hat. Unter solchen Umständen ist es ganz gut möglich, dass das Theobromin besonders auf eine gewisse Form oder auf einen gewissen Grad der Degeneration des Herzmuskels einwirkt.

Ueber die Wirkung des Theobromins auf den Muskel herrscht zur Zeit keine einheitliche Anschauung. Pawinski beobachtete einigemale eine Verkleinerung der Herzdilatation während der Diuretinbehandlung. Impens glaubt, dass die absolute Kraft des Herzmuskels zwar gesunken sei, dass jedoch seine Elastizität sich gesteigert habe. Johannsen (32), gestützt auf die Hermann'sche Theorie über die physikalisch-chemische Grundlage der Muskelverkürzung, verweist darauf, dass das Koffein (1) gleichfalls eine Verkürzung und Starre des Muskels hervorruft und dass kleine Koffeindosen auf diese Weise die Muskelarbeit erleichtern können. Rossbach und Harteneck (33) geben zwar im Gegenteil eine leichtere Ermüdbarkeit des Kaninchenmuskels nach Koffein an, aber andererseits ist es bekannt, dass Filehne (4) bei Theobromin beobachtete, dass das Herz hinreichend und prompt arbeitete, während die Körpermuskulatur des Frosches bereits erstarrt war; es ist daher höchst wahrscheinlich, dass der Herzmuskel dem Koffein und Theobromin gegenüber sich anders verhält als die Skelettmuskeln.

v. Schroeder erklärte das Koffein und Theobromin deshalb für echte Diuretica, weil bei dem chloralisirten Kaninchen eine bedeutende Erhöhung der Diurese eintrat, *obwohl der Blutdruck sank und die Herztätigkei*

(1) Beziehungsweise also auch das Theobromin.

unverändert blieb. Eine Aenderung der Blutzirkulation in den Nieren ist nach v. SCHROEDER schon deshalb ausgeschlossen, weil durch den Einfluss des Chlorals die Blutgefässe vollständig erschlafft sind. Fast gleichzeitig beobachtete auch LANGGAARD (33), dass die Diurese nach Koffein bei Kaninchen vom Blutdrucke ziemlich unabhängig sei.

Diese SCHROEDER'sche Motivierung der unmittelbaren diuretischen Wirkung der Koffeingruppe scheint so einfach und natürlich, dass die direkte diuretische Wirkung des Koffeins und Theobromins auf die Nieren bisher von keinem einzigen Autor in Zweifel gezogen wurde. In letzter Zeit neigt man zwar immer mehr und mehr zu der Anschauung, dass die gesteigerte Herztätigkeit und die Funktion der Vasomotoren bei der Theobromin- und Koffeindiurese von wesentlichem Einfluss sei, aber die diuretische Wirkung auf das Sekretionsepithel anerkennen dennoch alle Forscher. Obwohl PAWINSKI und GEISLER den Haupteinfluss auf die Theobromindiurese der gesteigerten Herztätigkeit und den Vasomotoren zuschreiben, sprechen sie doch andererseits von einer wahren diuretischen Wirkung auf die Nieren. Dabei wird jedoch zweier sehr wichtiger Umstände vergessen : Zunächst, dass die Diurese nicht allein auf dem Blutdrucke, sondern auch auf der Blutmenge, die in einer gewissen Zeit die Nieren passirt, beruht und dann, dass das Theobromin nicht bei allen Tieren und unter allen Umständen diuretisch wirkt, sondern bloss bei Kaninchen und bei mit Herzschwäche behafteten Leuten (ohne Rücksicht auf den Vorrat an freier Flüssigkeit).

Für die Erklärung der Theobromin- und Koffeindiurese haben v. SCHROEDER's Versuche an Kaninchen eine viel kleinere Bedeutung als man gewöhnlich annimmt. Abgesehen davon, dass FERRARA (6) das Verhalten des Blutdruckes nach Koffein ganz anders fand, als dies v. SCHROEDER voraussetzte, fällt nicht minder ins Gewicht, dass ein analoger Versuch mit Koffein am Hunde v. SCHROEDR ein vollständig negatives Resultat lieferte (1), obwohl der Organismus des Hundes dem menschlichen ähnlicher ist als der des Kaninchens, und dass ebenso negativ auch die Versuche am gesunden Menschen oder an solchen mit Hydrops behafteten Kranken ausfielen, bei denen das Herz unversehrt blieb.

Diese negative Resultate der klinischen Beobachtung zwingen uns

(1) E. ROST (1) machte eine vorläufige Mitteilung, dass es VON SCHROEDER gelungen ist, beim Hund eine Steigerung der Diurese hervorzurufen, aber eine ausführliche Abhandlung ist meines Wissens noch nicht erschienen.

entschieden, beim Kaninchen irgend welche Ausnahmeverhältnisse anzunehmen. Wir dürfen nicht vergessen dass die Diurese beim Kaninchen von anderen chemischen Faktoren abhängig ist als beim Hunde und Menschen und dass daher ein analoger Schluss hier nicht am Platze ist. Das Kaninchen ist ein Tier, welches nicht trinkt und infolgedessen auch wenig (aber häufig) urinirt. Die Ausnahmestellung des Kaninchens anerkennt auch IMPENS und erklärt, dass die Nieren des Kaninchens (und der Taube) so empfindlich gegen Diuretica seien, dass sie bereits auf solche Mittel reagiren, die auf die anderen Tiere sonst von keinem Einflusse sind. Bei intravenöser Applikation reagirt das Kaninchen nach IMPENS auch auf solche Stoffe diuretisch, die, per os gereicht, keine Diureseerhöhung hervorrufen. An Meerschweinchen habe ich selbst oft beobachtet, dass das Tier bald hernach urinirte, wenn ich ihm Phosphoröl (1) in den Magen oder unter die Haut injizirte, obwohl hier eine diuretische Einwirkung auf die Nieren ausgeschlossen ist.

Auch die Steigerung der Diurese bei erniedrigtem Blutdruck beweist keineswegs eine Einwirkung des Theobromins auf die Nieren, denn die Harnmenge hängt nicht bloss vom Blutdruck, sondern auch von der Blutmenge, welche die Nieren in einer gewissen Zeit passiert, ab. Da die Herztätigkeit nach Theobromin und Koffein steigt und dies umsomehr, je schwächer zuvor das Herz war, muss auch die Menge des Blutes, welche die Nieren durchströmt, zunehmen, ohne Rücksicht darauf, ob der Blutdruck steigt oder nicht. Schliesslich können wir auch nach dem bekannten Antagonismus der Vasomotoren erwarten, dass das Sinken des Blutdruckes nicht eine Dilatation sämtlicher Gefässe im Körper bedeutet. Gewöhnlich ist die Erweiterung der Gefässe eines Gebietes verbunden mit einer Verengerung der Gefässe eines anderen Gebietes und daher kann auch bei niedrigem Blutdruck viel mehr Blut die Nieren passieren als zuvor. Die Aenderung der Blutzirkulation zugunsten der Nierensekretion ist bei Theobromin und Koffein nicht nur möglich, sondern sogar sehr wahrscheinlich. Bei Kaninchen, die nach Theobromin zugrunde gingen, beobachtete man eine starke Injektion der Nieren und der Harnblase. Bei Koffeinvergiftung führt man wiederum eine starke venöse Plethora und eine stärkere Anfüllung der Hämorrhoidalknoten an (29). v. SCHROEDER selbst beschreibt nach Injektionen von Koffein und Theobromin ein Sinken des Blutdruckes. Weil nach seiner eigenen Beobachtung die Herztätigkeit unverändert blieb, müssen wir notgedrungen auf die Tätigkeit

(1) Bei den Versuchen über die Therapie der Phosphorvergiftung.

der Vasodilatatoren trotz der Chloralwirkung schliessen (1). Auch COHNSTEIN (36), THOMAS (21), BOCK (21), IMPENS und BELAN (37) beobachteten nach Theobromin oder seinen Präparaten ein mässiges Sinken des Blutdruckes. HOFFMANN schliesst auch aus seinen Sphygmogrammen, dass sich nach Theobromin eine teilweise Lähmung des Gefässtonus einstellt. Die Pulskurve stieg zwar schneller an und war höher, dafür aber sank sie schnell herab und die Rückstosselevation wurde deutlicher ausgeprägt, während die Elastizitätsschwingungen an Zahl und Deutlichkeit abnahmen. Ganz richtig bemerkt hiezu HOFFMANN, dass durch die Kombination der Erhöhung der Herzenergie und der Erweiterung der Blutgefässe *die Blutstromgeschwindigkeit und dadurch auch die Diurese steigt.*

Durch die Erniedrigung des Blutdruckes wird die Herztätigkeit bedeutend erleichtert. Besonders das ermüdete, dilatirte oder vielleicht schon degenerativ veränderte Herz kann sich eher und mehr kontrahiren und dadurch die Zirkulation heben. Aus diesen Gründen kommt es vielleicht zu der subjektiven Erleichterung, welche von PAWINSKI, ASKANAZY, SOLACOLU, TAUSZK und in unseren Fällen von Arteriosklerose und Insuffizienz der Aorta nach Theobromin beobachtet wurde, bevor noch die Oedeme verschwanden, oder auch in Fällen, die überhaupt ohne Oedeme verliefen. Trotz der eingetretenen Dilatation der Blutgefässe und des Sinkens des Blutdruckes steigt die Zirkulation des Blutes und damit auch die Diurese. Durch das Sinken des Blutdruckes nimmt zwar einer von den Fak oren ab, die an der Diurese beteiligt sind, durch die Erhöhung der die Nieren durchströmenden Blutmenge kann aber der sonst eintretende Verlust an der Diurese nicht nur ausgeglichen, sondern sogar vielfach übertroffen werden.

Schliesslich ist das Sinken des Blutdruckes nach Theobromin nicht so gross, dass es die Nierensekretion wesentlich beeinträchtigen könnte. Durch die Erhöhung der Herzenergie kann das Sinken des Blutdruckes ganz ausgeglichen werden. PFEFFER, GEISLER, PAWINSKI, BARDET, TAUSZK und PALACOLU konstatirten sogar ein mässiges Steigen des Blutdruckes.

Während aber GEISLER und PFEFFER die Ursache der Blutdrucksteigerung in der erhöhten Herztätigkeit sehen, setzen PAWINSKI und BARDET ohne bestimmte Gründe eine Reizung der vasokonstriktorischen Zentren voraus. Aehnlich wie früher andere Autoren bei Digitalis und

(1) Bei meinen Versuchen über Asphyxie infolge Sauerstoffmangel fand ich das bekannte Spiel der Vasomotoren vollkommen erhalten, obwohl die Tiere durch Chloralhydrat narkotisirt waren.

v. SCHROEDER beim Koffein, erklärt PAWINSKI die ungleichmässige diuretische Wirkung des Theobromins durch die ungleiche Reaktion der Vasokonstrictoren bei einzelnen Menschen; bei denjenigen Menschen, bei denen die vasokonstriktorische Wirkung eine bedeutendere ist, soll auch die diuretische Einwirkung auf die Nieren völlig paralysirt sein. Mit dieser Erklärung kann ich jedoch nicht übereinstimmen, denn nach unserer Beobachtung richtet sich die diuretische Wirkung des Theobromins hauptsächlich darnach, ob die Herztätigkeit gestört ist oder nicht. Die von PAWINSKI beobachtete Blutdrucksteigerung ist schliesslich nicht so gross (gewöhnlich 10—20 mm Hg), dass wir bei der Erklärung dieser Steigerung an eine Mitwirkung der Vasokonstriktoren denken müssten.

Aehnliche Verhältnisse fand Prof. FERRARA (6) beim Koffein; das Koffein bewirkt nach seiner Beobachtung einerseits eine Dilatation der Blutgefässe, andererseits eine Erhöhung der Energie der Herzsystole; bei kleinen Dosen resultirt daraus ein Sinken des Blutdruckes, bei grösseren ein Steigen desselben trotz Erweiterung der Blutgefässe infolge einer bedeutenden Hebung der Herzkraft.

Ich bin der Anschauung, dass es viel darauf ankommt, welcher Blutdruck ursprünglich vor dem Verabreichen des Theobromins bestand. Es ist höchst wahrscheinlich, dass eine Blutdrucksteigerung dann zustande kommt, wenn der Druck bereits früher sehr niedrig war; ein auffallend niedriger Druck pflegt besonders durch eine ungenügende Herztätigkeit veranlasst zu werden und letztere wird gerade durch das Theobromin gesteigert. Bei einem seiner Fälle bemerkt PAWINSKI selbst, dass die grosse Drucksteigerung (50 mm. Hg) deshalb eintrat, weil der Druck ursprünglich niedrig war (90 mm.).

Gegen eine direkte Einwirkung auf die Nieren spricht ferner die grosse Zersetzbarkeit des Koffeins und Theobromins im Körper (34); nur ein unbedeutender Teil dieser Substanzen geht durch die Nieren in den Harn über. SCHNEIDER (35) und ROST (35) fanden im Harn von Menschen und Katzen nur Spuren von Koffein selbst nach grossen Dosen; beim Kaninchen bloss 21,3 %. Grössere Zahlen ergeben sich beim Theobromin: ROST fand im Harn des Hundes 31,8 %, des Kaninchens 28 % und des Menschen 20 %. ROST nimmt zwar an, dass je mehr eine Gattung auf diese zwei Diuretica reagiert, destomehr Koffein oder Theobromin in den Harn übergeht; die gefundenen Zahlen entsprechen aber nicht vollkommen dieser Anschauung. Wir müssen im Gegenteil annehmen, dass die Zersetzung des Theobromins und Koffeins im Körper viel mehr ihrer heftigen Einwirkung auf den Muskel entspricht.

Auch die zeitliche Folge der Wirkung des Theobromins (bezw. seiner Präparate) spricht nicht für die Anschauung von einer direkten Wirkung auf das Sekretionsepithel. Alle Autoren geben zwar an, dass das Theobromin bereits den ersten Tag wirke, aber viele bekennen auch offen, dass die maximale Wirkung erst in einigen Tagen eintrete (KORITSCHONER, CERWINKA und v. KÉTLY in 2—3 Tagen, FRANK in 3—7, PAWINSKI in 6, TAUSZK in 2—4, SOLACOLU in 3—5). Aehnlich verhält es sich mit dem Aussetzen des Theobromins. Die Mehrzahl der Beobachter stimmt darin überein (GRAM, KORITSCHONER, GEISLER, PAWINSKI, ASKANAZY, DESTRÉE, DE BUCK, HOLLE, v. KÉTLY, NUSCH, u. A.), dass die erhöhte Diurese auch nach Aussetzen des Theobromins noch einige Tage (5—10) anhält und langsam sinkt. Auch unsere Erfahrungen stimmen mit diesen Angaben überein. Wenn das Theobromin die Diurese durch direkte Einwirkung auf die Nieren hervorrufen würde, dann würde die erhöhte Diurese viel besser auf die Zeit der Theobromindarreichung beschränkt sein und würde bei nicht steigender Dosis bereits am zweiten Tage das Maximum erreichen.

Wenn wir die Lehre v. SCHROEDER's von der direkten Einwirkung des Koffeins und Theobromins verlassen und annehmen, dass über die Steigerung der Diurese durch diese Präparate hauptsächlich der Zustand des Herzmuskels entscheidet, dann finden wir es begreiflich, warum manchmal Digitalis besser wirkt als Koffein und Theobromin, während in anderen Fällen wieder das Koffein und Theobromin einen grösseren diuretischen Wert besitzt als die Digitalis (S. oben).

Wir können es jetzt auch verstehen, warum das Theobromin eine grössere diuretische Wirkung besitzt als das Koffein. Die Reaktion des Theobromins auf den Muskel ist viel intensiver (l. c.) und nach den bestehenden Angaben ist auch die Dilatation der Blutgefässe nach Theobromin eine eine stärkere. Koffein wirkt mehr auf das Nervensystem als das Theobromin; die Koffeinwirkung wird oft mit der Strychninwirkung (32) verglichen.

Durch die Anerkennung des Theobromins als reines Kardiakum ändert sich auch freilich seine Indikation. Während Digitalis auf die Innervation des Herzens von Einfluss ist und den Rhytmus und die Frequenz des Pulses regelt, regelt das Theobromin die Herzkontraktion und steigert die Gesammtarbeit des Herzens; Koffein besitzt diesen Einfluss auf das Herz in geringerem Masse, aber ist gleichzeitig eine Exzitans des zentralen Nervensystems. Daher ist das Theobromin in allen Fällen von schwacher, sonst jedoch regelmässiger Herztätigkeit indizirt

und zwar besonders dann, wo es sich um ein pathologisch verändertes Myokard handelt. Sehr gut bewährte sich uns das Theobromin bei Arteriosklerose und bei Insuffienz der Aorta, da hier das Myokard am meisten leidet und weil durch das Sinken des Blutdruckes die Herzaktion erleichtert wird. Aehnliche Erfahrungen hat auch R. BREUER (37) mit dem Diuretin gemacht und empfichlt dieses Präparat als verlässliches Antianginosum.

Leider ist die Wirkung des Theobromins (und Koffeins) auf den Herzmuskel keine dauernde und nach unseren und fremden Erfahrungen kehren einige Zeit hernach die früheren Beschwerden wieder zurück. Die Verabreichung der Theobrominpräparate besitzt daher keine rein kurative, sondern bloss eine palliative Bedeutung. Zweimal beoachteten wir plötzlichen Tod beim Einnehmen des Theobromins. Aehnliche Erfahrungen machten bereits PAWINSKI, ASKANAZY und FAUSER. KORITSCHONER beobachtete bei Diuretin einigemale Kollaps. Ich glaube nicht, dass es sich bei Medizinaldosen des Theobromins um eine gefährliche Herzwirkung handeln kann, denn bei Herzfehlern, besonders bei Myokarditiden, kommen dera·tige Kollapse vor; man muss daraus nur entnehmen, dass das Theobromin den plötzlichen Tod nicht hintanhalten kann.

Als die wichtigsten Resultate unserer Beobachtung sehe ich an :

1 Das Theobromin bewirkt bloss bei denjenigen mit Hydrops behafteten Kranken eine bedeutende Erhöhung der Diurese, bei denen die Herztätigkeit zuvor eine ungenügende war.

2. Das Theobromin ist daher kein echtes Diureticum, sondern ein Kardiakum, das auf den Herzmuskel einwirkt und die Ausgiebigkeit seiner Kontraktionen erhöht Ausserdem werden die Vasomotoren durch das Theobromin in der Weise beeinflusst, dass eine mässige Blutdruckerniedrigung entsteht; dadurch wird die Arbeit des Herzens wesentlich erleichtert und zugleich die Erhöhung dieser Arbeit für den Beobachter mehr oder minder verdeckt.

3. Die Steigerung der Diurese nach Theobromin entsteht infolge der Erhöhung des gesammten Blutstromes in den Nieren, welche durch die Erweiterung der Nierengefässe bei der erhöhten Arbeit des Herzens zustande kommt

Meinem sehr geehrten Lehrer Herrn Prof E. MAIXNER fühle ich mich zu besonderem Danke verpflichtet, sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit als auch für seine freundliche Unterstützung.

Litteratur.

(1) W. v. SCHROEDER : Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1888, Bd. XXIV, p. 85.
(2) S. ASKANAZY : Arch. f. klin. Med., 1896, Bd. LVI, p. 209.
(3) CHR. GRAM : Therapeut. Monatshefte, 1890, Bd. IV, p. 10.
(4) HUCHARD : Therap. Monatshefte, 1896, p. 164 (oder La Sem. méd., Nr 3).
(5) F. MONTAG : Therap. d. Gegenwart, Februar 1903.
(6) E. FRANK : Prager mediz. Wochenschrift, 1892, Bd. XVII, p. 125.
(7) AUG. HOFFMANN : Arch. f. exp. Path. u Pharm., 1891, Bd. XXVIII, p. 1.
(8) OSTROWICZ : Ther. Monatsh.. 1902, p. 55.
(9) A. FAUSER : Allg, med. Zentral-Ztg., 1903, Nr 2.
(10) L. v. KÉTLY : Heilkunde, 1902, Nr 8.
(11) M. LEWITT : Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr 10.
(12) V. PLAVEC : Klinisch-therapeut. Wochenschr., 1904, Febr.
(13) J. HÁNTEK · Bull. intern. de l'Académie des Sciences de Bohéme, 1895, I. Teil, p. 131 (und Original-Abhandlung in böhm. Sprache.).
(14) TH. GEISLER : Berlin. klin. Wochenschr., 1891, p. 365.
(15) L. MICHAELIS : Deutsch. Aertzte-Ztg., Dezember 1901 ; M. LITTEN : Deutsch. med. Wochenschr., 1901, Nr 41.
(16) REYE : Heilkunde, 1902, 6 Heft.
(17) J. PAWINSKI : Zeitschr. f. klin. Med., 1894, Bd, XXIV, p. 315.
(18) A. HOLLE : Inaug. Dissert., München, 1902.
(19) CERWINKA : Prager med. Wochenschr., 1903, Nr 48.
(20) F. TAUSZK : Pester med. chirurg. Presse, 1902, Nr 36.
(21) C. IMPENS : Thèse de Bruxelles, 1901.
(22) A. HESSE : Therapie d. Gegenwart, Juni 1903.
(23) DESTRÉE : Bull. gén. de thérap., 1902, juin.
(24) DE BUCK : La Belgique méd., 1902, Nr 24.
(25) A. NUSCH : Münch. med. Wochenschrift, 1902, Nr 51.
(26) BUCHWALD : Schles. Aerzt. Corresp., 1902, Nr 29.
(27) SOLACOLU : Journal de Médic. intern., 1902, Nr 15.
(28) v. SCHROEDER : Arch. f. experin. Path. u. Pharmak., 1887, Bd. 22, p. 39.
(29) H. SCHULZ : EULENBURG's Enzyklop., III, Aufl. (Koffein, Theobromin).
(30) G. COHN : Berliner klin. Wochenschr., 1899, p. 888.
(31) CARBONELL Y SOLÉS : Aerztliche Zentral-Ztg., 1902, Nr 24.
(32) NOTHNAGEL und ROSSBACH : Handbuch d. Arzneimittell., 1894.
(33) A. LANGGAARD : Zentralblatt für mediz. Wiss., 1896, p. 315.
(34) M. ALBANESE : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. XXXV, p. 449
(35) E. ROST : Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1895. Bd. XXXVI, p. 56.
(36) W. COHNSTEIN : Berliner klin. Wochenschrift, 1893, p. 91.
(37) R. BELAN, klinisch-therap. Wochensch., 1903, Nr 7.
(38) R. BREUER : Münch. med. Wochensch., 1902, Nr 39—41.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND ET DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE L'HÔPITAL CIVIL.

Etude sur la Variole et la Vaccine.

II.

PAR LES DOCTEURS

H. DE WAELE
Assistant à l'Université de Gand.

ET

E. SUGG
Directeur du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital civil.

Dans la première partie(1) de notre étude sur la variole et la vaccine nous avons établi la constance d'un streptocoque à propriétés spécifiques que, sans préjuger de son rôle dans l'étiologie de l'affection, nous avons pour la facilité de l'exposé, appelé *streptocoque variolo-vaccinal*.

En effet, la question de la valeur étiologique de cet organisme ne pourra être utilement discutée, qu'après qu'on aura réuni un ensemble laborieux de recherches dans chacun des différents domaines que l'on connaît déjà au vaste problème de l'immunité.

A l'heure actuelle la valeur étiologique primaire est, d'une façon générale, considérée comme assez peu probable, on se base sur des raisonnements d'analogies et de comparaisons avec la scarlatime et la clavelée, ainsi que sur nos connaissances, très imparfaites il est vrai, des streptocoques en général.

On s'accorde plus volontiers à attribuer au streptocoque, dans les

(1) 1re partie : voir ces Archives, vol. XII, 1903.

fièvres exanthématiques un rôle étiologique secondaire et ici encore les avis sont partagés, soit qu'on y voie une sur-infection banale mais aggravante, soit qu'on interprète la constance du streptocoque comme l'expression d'un satellitisme en quelque sorte obligé ou plus simplement presque inévitable à la faveur de phénomènes de symbiose.

Il ne peut s'agir simplement d'une sur-infection venant compliquer et aggraver l'affection, puisque nous avons pu démontrer dans notre premier travail qu'on trouve le streptocoque dans les cas relativement bénins, et surtout, que l'on voit apparaître dans le sérum des malades les propriétés agglutinantes spécifiques dans les cas les plus légers et même dans les cas de varioloïde.

La seconde interprétation a pour elle la spécificité des réactions que possède et que développe le streptocoque variolo-vaccinal et qui tend à en faire un type unique, défini. On pourrait admettre, il est vrai qu'il s'agisse de propriétés que tout streptocoque placé dans des conditions déterminées peut acquérir, mais il nous semble que les arguments en faveur de cette hypothèse font encore défaut. De plus les faits qui vont suivre, à propos du vaccin (Cf. Tabl. XIV-fin), montrent qu'au milieu des nombreux micro-coques contenus dans le vaccin, le streptocoque serait le seul à jouir de ces propriétés d'adaptation.

Il est donc du plus haut intérêt de poursuivre les différentes manifestations de la spécificité des réactions du streptocoque variolo-vaccinal. Nous réunirons dans cette seconde publication les données nouvelles que nous ont fournies nos recherches et nos expériences au point de vue de l'agglutination.

Un premier chapitre sera consacré à des recherches de contrôle faites au cours d'une épidémie de variole à Anvers.

Le second chapitre renferme les résultats comparatifs obtenus par la vaccination et par des injections de vaccin *(cow-pox)* ainsi que du streptocoque variolo-vaccinal chez le veau.

L'épidémie de variole qui a régné à Anvers en 1903 nous a fourni l'occasion d'expériences de contrôle.

Nous remercions pour leur obligeance empressée M. le D[r] Thieren, chef du service, M. le D[r] F. Sano, médecin-adjoint et M. Legros, interne du quartier des varioleux.

Disons tout de suite que les autopsies nous donnèrent les mêmes résultats que celles faites au cours de l'épidémie de Gand.

N°	AGE	ENTRÉE	VACCINÉ	MORT	STADE	AUTOPSIE	
						faite après	Cultures
101	1 an 9 mois	1-IV-04	?	16-IV	début croûte	12 h.	sg cœur : *streptoc. pur*
104	48 ans	10-IV-04	—	16-IV	vésicule	3 »	sg veine bras : o
							liq. vés. : *streptoc. pur*
106	1 an 3 mois	22-IV-04	—	24-IV	bronchopneumonie	2 »	sg cœur : o
108	9 mois	24-IV-04	—	30-IV	vésicule	12 »	sg cœur : *streptoc. pur*
							liq. vés. : *streptoc. pur*

Abréviations : — = non vacciné ; o = pas de développement.

Le sérum sanguin de divers malades anversois a été essayé sous le rapport de ses propriétés agglutinantes (**109, 110, 111, 112, 113**) :

1° sur les souches de streptocoques varioleux recueillis à Anvers.

TABLEAU II.

Action du sérum sanguin des cas

sur les streptocoques	109		110		111		112	
	101	108	101	108	101	108	101	108
1 : 6	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 50	++	++	++	++	+	+	++	++
1 : 100	+	+	++	+	+	+	+	+
1 : 200	—	—	+	—	+	+	+	+
1 : 400	—	—	+	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

2° sur des souches de streptocoques varioleux recueillis à Gand, sur des streptocoques vaccinaux et, en contraste, sur des streptocoques étrangers.

TABLEAU III.

Action du sérum sanguin des cas

sur les streptocoques	110			112		113		110	112		113	
	7	14	24	7	24	7	24	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	++	+
1 : 12	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	++	++
1 : 25	++	++	++	+++	+++	++	+++	++	++	++	+	++
1 : 50	++	++	++	+++	+++	+	++	+	++	++	+	++
1 : 100	+	+	+	++	++	+	++	+	++	+	+	++
1 : 200	—	+	+	++	+	+	+	—	+	—	—	+
1 : 400	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Action du sérum sanguin des cas :

sur les streptocoques	110 Puerp. G.	110 Cs		112 Puerp. G.	112 Cs		113 Puerp. G.	113 Cs
1 : 6	+	—		+	+		+	+
1 : 12	—	—		—	+		+	—
1 : 25	—	—		—	—		—	—
1 : 50	—	—		—	—		—	—
1 : 100	—	—		—	—		—	—
1 ; 200	—	—		—	—		—	—
1 : 400	—	—		—	—		—	—
1 : 800	—	—		—	—		—	—
Contrôle	—	—		—	—		—	—

On voit donc que les streptocoques rétirés purs des cas anversois sont agglutinés d'une façon spécifique par le sérum des malades de l'épidémie d'Anvers, et que cette réaction spécifique s'étend aux souches varioleuses gantoises. Ces streptocoques sont donc identiques, au point de vue de leurs propriétés agglutinantes, à l'exclusion de tous les autres types de streptocoques.

D'autre part, le résultat des essais comparatifs d'agglutination indiqués ci-dessous, complète le démonstration de la parenté étroite qui lie les souches gantoises, anversoises et vaccinales du streptocoque variolo-vaccinal.

TABLEAU IV.

Action du sérum sanguin du veau 25, après vaccination :

sur les streptocoques	83	101	108	Vacc. Brux. 2810
1 : 6	++	++	++	+
1 : 12	++	++	++	+
1 : 25	+	++	++	++
1 : 50	+	++	++	+++
1 : 100	+	+	++	+++
1 : 200	—	—	+	++
1 : 400	—	—	—	++
1 : 800	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—

EXPÉRIENCES SUR LE VEAU.

Les expériences qui vont suivre ont pu être faites grâce à l'obligeance et à la générosité de M. le prof. Heymans. Qu'il veuille bien agréer ici le témoignage de toute notre gratitude.

Par des expériences préliminaires, nous avons déterminé que le sérum sanguin de veaux normaux n'agglutine généralement pas les streptocoques varioleux et vaccinaux.

TABLEAU V.

Action du sérum sanguin des veaux normaux :

sur le streptocoque	1 Vacc. Brux. 2810	1 50	2 Vacc. Brux. 2810	2 50	3 Vacc. Brux. 2810	3 50	4 Vacc. Brux. 2810	4 50
1 : 6	—	++	—	+	—	++	—	+
1 : 12	—	++	—	++	—	++	—	++
1 : 25	—	+	—	+	—	+	—	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	10 Vacc. Brux. 2810	10 75	11 Vacc. Brux. 2810	11 75	16 Vacc. Brux. 2820	16 50	20 Vacc. Brux. 2810	20 50
1 : 6	+	—	—	—	+++	+++	+	++
1 : 12	—	—	—	—	++	++	++	+++
1 : 25	—	—	—	—	+	+	+	++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

A) Action de l'injection de cultures en bouillon du streptocoque variolo-vaccinal.

L'injection intraveineuse d'une culture en bouillon de 2 jours du streptocoque vaccinal, à la dose de 10 — 20 c.c. développe l'apparition dans le sérum de l'animal de propriétés agglutinantes spécifiques, et ce, d'une façon précoce et rapide ; elle atteint déjà 1 : 200 trois jours après l'injection. La rapidité du développement de ces agglutinines est remarquable, elle est bien plus grande que dans le cas du bacille typhique injecté au lapin (Volk et De Waele : Wiener klin. Woch, 49-1902).

Elle s'accroit sans nouvelle injection au cours de la guérison de l'affection expérimentale, et aussitôt après, elle est généralement assez élevée.

TABLEAU VI.

Action du sérum du sang des veaux :

sur le streptocoque	1 — 1er jour — Vacc. Brux. 2810	50	1 — 3e jour — Vacc. Brux. 2810	50	Guérison: 2 — 23e jour — Vacc. Brux. 280	50	Guérison: 4 — 17e jour — Vacc. Brnx. 2810	50
1 : 6	—	++	—	++	—	++	+	++
1 : 12	—	++	+	++	++	++	++	++
1 : 25	—	+	++	+++	++	+++	++	++
1 : 50	—	—	++	+++	++	+++	++	+++
1 : 100	—	—	+	++	+	+++	++	++
1 : 200	—	—	+	++	—	++	+	++
1 : 400	—	—	—	+	—	+	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	3 — 1er jour — Vacc. Brux. 2810	50	3 — 4e jour — Vacc. Brux. 2810	50	3 — 20e jour Guérison — Vacc. Brux. 2810	50	3 — post.vacc. — Vacc. Brnx. 2810	50
1 : 6	—	++	++	++	++	++	++	+++
1 : 12	—	++	++	++	+++	++	+++	+++
1 : 25	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	++	++	++	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	+	++	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—	+	++	+	++
1 : 400	—	—	—	—	—	+	—	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Les animaux de la race bovine réagissent aux injections sous-cutanées et aux injections intraveineuses par des élévations thermiques assez notables, qui présentent d'ailleurs des différences individuelles.

Comme le sérum sanguin qui a servi aux expériences du tableau VII a été prélevé après des injections répétées, il n'est guère possible de dégager des courbes thermiques de ces animaux, une proportionnalité entre l'intensité de la réaction fébrile et la quantité d'agglutinine produite. Aussi ne voyons nous pas d'utilité à reproduire ici ces tableaux de température, qui trouveront leur place indiquée dans une publication ultérieure.

TABLEAU VII.

Action du sérum du sang des veaux :

sur le streptocoque	13 Vacc. Brux. 2810	13 50	14 Vacc. Brux. 2810	14 50	15 Vacc. Brux. 2810	15 50	17 Vacc. Brux. 2810	17 50	18 Vacc. Brux. 2810	18 50
1 : 6	++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	++
1 : 12	+++	+++	++−	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
1 : 50	+++	+++	++−	+++	+++	+++	++	+++	+	++
1 : 100	+++	+++	++	+++	++	+++	+	+++	−	+
1 : 200	++	+++	+	++	++	++	+	++	−	+
1 : 400	++	+++	+	++	+	++	−	+	−	+
1 : 800	+	++	−	+	−	+	−	−	−	−
1 : 1600	−	+	−	+	−	+	−	−	−	−
1 : 3200	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
Contrôle	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

B) Action de la vaccination.

La simple vaccination cutanée donne naissance dans le sérum à une propriété agglutinante énergique. Les exemples transcrits dans les tableaux VIII et IX sont empruntés 1° au veau 11 qui a séjourné pour contrôle dans l'étable pendant toute la durée des expériences d'inoculation de cultures, et qui a été vacciné, toujours comme contrôle, en même temps que les autres, 2° à des animaux vaccinés en vue de la récolte du sérum (vache 48).

TABLEAU VIII.

Action du sérum du sang des veaux vaccinés :
(recueilli 12 jours après la vaccination).

sur le streptocoque	10 Vacc. Brux. 2810	10 50	11 Vacc. Brux. 2810	11 50
1 : 6	++	+++	++	++
1 : 12	+++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	++	+++
1 : 100	+	++	+	++
1 : 200	+	++	−	++
1 : 400	−	+	−	++
1 : 800	−	−	−	+
Contrôle	−	−	−	−

On voit en même temps, par le tableau IX, que la propriété se maintient pendant au moins 45 jours. A la longue on observe généralement une diminution.

La vitesse avec laquelle se produit cette déperdition, soit dans l'animal, soit dans le sérum conservé, est très variable. Il y a là des différences individuelles assez grandes.

TABLEAU IX.

Action du sérum du sang de la vache 48 :

sur le streptocoque	15 j. apr. vacc. 60	15 j. apr. vacc. 80	45 j. apr. vacc. 60	45 j. apr. vacc. 80	45 j. apr. vacc. 31	45 j. apr. vacc. 50
1 : 6	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	++	+++	++
1 : 25	++	++	++	++	++	++
1 : 50	+	+	+	+	+	+
1 : 100	+	+	+	+	+	+
1 : 200	—	+	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

L'intensité avec laquelle la vaccination cutanée provoque la formation d'agglutinines spécifiques se manifeste encore davantage par l'accroissement que subit la propriété agglutinante par le fait d'une vaccination de contrôle chez des veaux qui ont reçu une injection intraveineuse de culture en bouillon du streptocoque variolo-vaccinal (Cf. Tableau VI et X).

TABLEAU X.

Action du sérum du sang des veaux injectés et vaccinés ensuite :

sur le streptocoque	2 ante vacc. Vacc. Brux. 2810	2 ante vacc. 50	2 post vacc. Vacc. Brux. 2810	2 post vacc. 50	3 a. v. Vacc. Brux. 2810	3 a. v. 50	3 p. v. Vacc. Brux. 2810	3 p. v. 50	4 a. v. Vacc. Brux. 2810	4 a. v. 50	4 p. v. Vacc. Brux. 2810	4 p. v. 50
1 : 6	—	++	+++	+++	++	++	++	+++	+	++	++	+++
1 : 12	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 25	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 50	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 100	+	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
1 : 200	—	++	++	+++	+	++	+	++	+	++	++	++
1 : 400	—	+	+	++	—	+	+	++	—	+	+	++
1 : 800	—	—	—	+	—	+	—	++	—	—	+	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Une injection sous-cutanée de vaccin (même en quantité élevée, p. ex. le veau 19 a reçu une dose pour 20 personnes) donne au contraire un taux d'agglutination moins élevé.

Il est intéressant de rapprocher ce fait de la constatation que nous signalerons ailleurs, que l'immunité est également de durée moindre quand elle a été conférée par une injection de vaccin par voie hypodermique.

Enfin une large vaccination de contrôle pratiquée dans ce cas 106 jours après l'injection, et qui évolue d'une façon abortive ou presque néga‘ive, paraît néanmoins avoir élevé un peu la valeur de la propriété agglutinante. (Cf. Tableau IV.)

TABLEAU XI.

Action du sérum du sang du veau :

19

sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	++	+++
1 : 12	+++	+++
1 : 25	++	++
1 : 50	+	+
1 : 100	—	—
1 : 200	—	—
1 : 400	—	—
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

19 p. v.

sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	++	+
1 : 12	+++	++
1 : 25	+++	+++
1 : 50	++	++
1 : 100	+	+
1 : 200	+	+
1 : 400	—	—
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

C) Cette réaction est spécifique pour le streptocoque varioleux, à l'exclusion de tous les autres.

Cette réaction agglutinante s'exerce vis-à-vis de tout le groupe des streptocoques variolo-vaccinaux, quelle que soit la souche ; il y a de légères différences individuelles d'après les animaux traités et d'après les souches. Il est intéressant de constater que la souche qui a servi aux injections n'est pas toujours celle qui est agglutinée au taux le plus élevé.

(L'astérisque indique les souches employées aux injections.)

TABLEAU XII.

Action du sérum du sang des veaux :

13

sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	60 *	75	80
1 : 6	++	++	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	+++	++	++	++
1 : 200	++	+++	++	++	++
1 : 400	++	+++	+	—	++
1 : 800	+	++	—	—	+
1 : 1600	—	+			
1 : 3200	—	+			
Contrôle	—	—	—	—	—

14

sur le streptocoque	Vacc. Brux 2810	50	60 *	75	80
1 : 6	++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	+++	++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	++	++	++
1 : 100	++	+++	++	++	++
1 : 200	+	++	++	++	++
1 : 400	+	++	++	+	++
1 : 800	—	+	++	—	—
1 : 1600	—	+			
1 : 3200	—	—			
Contrôle	—	—	—	—	—

15

sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	60 *	75 *	80
1 : 6	+++	++	++	++	++
1 : 12	+++	+++	++	++	+
1 : 25	+++	+++	++	++	++
1 : 50	+++	+++	+	+	++
1 : 100	++	+++	+	—	+
1 : 200	++	++	+	—	+
1 : 400	+	++	—	—	+
1 : 800	—	+	—	—	—
1 : 1600	—	—			
1 : 3200	—	—			
Contrôle	—	—	—	—	—

TABLEAU XII *(suite)*.

Action du sérum du sang des veaux :

sur le streptocoque	17 Vacc. Brux. 2810	17 50	17 60 *	17 75	18 Vacc. Brux. 2810	18 50	18 60	18 75	18 80
1 : 6	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	+++
1 : 12	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++	++	+	++	+++	+++	++
1 : 100	+	+++	++	+	—	+	+++	+++	+++
1 : 200	+	++	++	+	—	+	++	++	++
1 : 400	—	+	++	—	—	—	++	++	++
1 : 800	—	—	++	—	—	—	++	++	++
1 : 1600	—	—			—	—			
1 : 3200	—	—			—	—			
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Cette propriété agglutinante, provoquée par le streptocoque variolo-vaccinal n'a pas d'action vis-à-vis d'autres streptocoques (Cf. Tableau XII).

TABLEAU XII.

Action du sérum du sang des veaux 13 et 14 :

après des injections répétées de cultures du streptocoque variolo-vaccinal (Cf. Tabl. XII).

sur le streptocoque	13 Cs	13 Puerpérale Gand	13 Scarl. Moser XV	13 Pv	14 Cs	14 Puerpérale Gand	14 Scarl. Moser XV	14 Pv
1 : 6	++	+	+++	++	++	++	++	++
1 : 12	—	—	++	++	+	++	+++	+
1 : 25	—	—	—	+	+	—	+	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

P. v. est un streptocoque tiré d'une dermatite observée chez une vache, et probablement donc un saprophite habituel de la peau de cet animal.

D) Action du sérum des animaux après des injections ou après la vaccination, sur les staphylocoques du vaccin.

Nous avons vu que d'une façon générale le sérum de veaux normaux n'a pas d'action agglutinante sur le streptocoqne variolo-vaccinal.

Vis-à-vis de certains staphylocoques tirés du vaccin ou d'autre origine, certains veaux présentent des propriétés d'agglutination, tandis que, d'autres veaux, moins nombreux, n'en manifestent pas.

Une vaccination n'augmente ou ne modifie pas cette réaction.

TABLEAU XIV.

Action du sérum du sang des veaux :

	2 av. vacc.	2 ap. vacc.	3 av. vacc.	3 ap. vacc.
sur le staphylocoque	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Vacc. Brux.
1 : 6	+	++	++	+++
1 : 12	++	++	+++	+++
1 : 25	—	+	+++	+++
1 : 50	—	—	+++	+++
1 : 100	—	—	++	++
1 : 200	—	—	++	+
1 : 400	—	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

Le sérum de veaux chez lesquels une injection du streptocoque variolo-vaccinal, ou une simple vaccination a fait apparaitre des propriétés agglutinantes vis-à-vis du streptocoque spécial ne manifeste pas d'action analogue vis-à-vis des staphylocoques tirés du vaccin, ou étrangers à celui-ci (Cf. Tableau V et VIII).

TABLEAU XV.

Action du sérum du sang des

	veaux vaccinés. 10	veaux vaccinés. 11	veaux injectés. 13		veaux injectés. 14	
sur le staphylocoque	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Ka	Staph. Vacc. Brux.	Staph. Ra
1 : 6	++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+	+	++	++	++	++
1 : 50	—	—	+	+	—	+
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Réciproquement, si l'on injecte à un veau une culture de staphylocoque tiré du vaccin, on observe, comme il fallait s'y attendre, le développement d'agglutinines agissant sur le staphylocoque employé, mais on n'observe pas d'action analogue ou parallèle vis-à-vis du streptocoque variolo-vaccinal.

TABLEAU XVI.

Action du sérum du sang du veau 16 :

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.		Streptoc. Vacc. Brux. 2810		Strept. du cas 50
1 : 6	+++		+++		++
1 : 12	+++		++		+
1 : 25	+++		+		+
1 : 50	+		–		–
1 : 100	+		–		–
1 : 200	+		–		–
1 : 400	–		–		–
1 : 800	–		–		–
Contrôle	–		–		–

D'ailleurs les staphylocoques tirés des divers vaccins, ou encore les divers staphylocoques cultivés d'un même vaccin ne présentent pas, au point de vue de l'agglutination, cette unicité que nous avons démontrée pour les streptocoques (Cf. notre premier travail).

Une immunisation avec un type de staphylocoque du vaccin ne correspond pas à d'autres souches retirées du même vaccin ou d'autres vaccins.

TABLEAU XVII.

Action du sérum du sang des veaux :

15

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.		Staphyl. aureus Vacc. Brux.	Staphyl. albus Vacc. Brux.		Staphyl. Ka	Staphyl. B. C.	Staphyl. S. B.
1 : 6	+++		++	+++		+++	++	+++
1 : 12	+++		++	++		+++	+	+++
1 : 25	++		+	+		+	+	++
1 : 50	+		+	–		+	–	++
1 : 100	+		–	–		–	–	++
1 : 200	+		–	–		–	–	++
1 : 400	–		–	–		–	–	+
1 : 800	–		–	–		–	–	–
Contrôle	–		–	–		–	–	–

16

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.		Staphyl. aureus Vacc. Brux.	Staphyl. albus Vacc. Brux.	Staphyl. Vacc. Brux. veau 7		Staphyl. Ka	Staphyl. B. C.	Staphyl. S. B.	Staphyl. D. F.
1 : 6	+++		++	++	+++		+++	++	+++	+++
1 : 12	+++		+++	+++	+++		+	+++	+++	+++
1 : 25	+++		+++	+++	+++		–	++	+++	+++
1 : 50	+		+++	++	+		–	+	++	+
1 : 100	+		+++	+	+		–	–	+	–
1 : 200	+		+++	–	–		–	–	–	–
1 : 400	–		++	–	–		–	–	–	–
1 : 800	–		++	–	–		–	–	–	–
Contrôle	–		–	–	–		–	–	–	–

Note. — Ra., B. C., S. B. désignent des staphylocoques retirés respectivement d'une septicémie, d'une arthrite et d'une ostéomyélite.

Le veau 15 qui a reçu à la fois des injections d'un staphylocoque du vaccin et du streptocoque variolo-vaccinal présente des réactions d'agglutination vis-à-vis de tout le groupe du streptocoque variolo-vaccinal, mais pour le staphylocoque, on ne trouve la réaction augmentée que vis-à-vis de la *seule* souche employée.

TABLEAU XVIII.

Action du sérum du sang du veau 15.

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.		Strept. du cas 50	Strept. du cas 60	Strept. du cas 75	Strept. du cas 80		Strept. Vacc. Brux. 2810
1 : 6	+++		++	++	++	++		+++
1 : 12	+++		+++	++	++	+		+++
1 : 25	++		+++	++	++	++		+++
1 : 50	+		+++	+	+	++		+++
1 : 100	+	·	+++	+	—	+		++
1 : 200	+		++	+	—	+		++
1 . 400	—		++	—	—	+		+
1 : 800	—		+	—	—	—		—
Contrôle	—		—	—	—	—		—

Conclusions.

I. Les autopsies de varioleux faites au cours d'une épidémie dans une autre localité donnèrent les mêmes résultats que celles qui font l'objet de notre premier travail. A tous les stades on retire du sang et des vésicules un streptocoque à l'état pur.

II. Le sérum des malades de cette nouvelle épidémie agglutine d'une *façon spécifique* les streptocoques recueillis à cette épidémie, ceux obtenus à la première épidémie et les streptocoques tirés des divers vaccins.

III. Le sérum des veaux vaccinés agglutine d'une façon spécifique également les souches prises à ces trois origines, complétant ainsi la démonstration de la parenté étroite qui les lie. Le streptocoque variolo-vaccinal constitue donc un type unique, défini.

IV. L'injection de cultures en bouillon d'un streptocoque variolo-vaccinal au veau, provoque la formation d'agglutinines *spécifiques pour tout le groupe* des streptocoques variolo-vaccinaux.

V. La vaccination produit la même réaction, mais plus intense.

VI. Cette réaction est spécifique pour le streptocoque variolo-vaccinal, à l'exclusion de tous les autres.

VII. La vaccination ne produit pas la formation d'agglutinines vis-à-vis des staphylocoques tirés du vaccin.

VIII. Des injections de staphylocoques tirés du vaccin, faites au veau, donnent des agglutinines, mais qui n'agissent que sur la seule souche employée.

IX. Enfin, les staphylocoques tirés des divers vaccins ou d'un même vaccin ne présentent pas au point de vue de l'agglutination, cette unicité que nous avons démontrée pour le streptocoque variolo-vaccinal.

Gand, 1 Septembre 1904.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium

PAR

LE Dr L. DE BUSSCHER.

Après avoir exposé les résultats négatifs de leurs essais de désintoxication du chlorhydrate de morphine au moyen du permanganate de potassium par voie hypodermique chez le lapin et le chien, HEYMANS et VAN DE CALSEYDE(1) écrivaient : « Son administration (du $KMnO_4$) à l'intérieur ne méritera réellement la préférence sur les vomitifs et la pompe stomacale que si l'on démontre que, même en milieu stomacal, le permanganate réagit sur la morphine, et lui enlève sa toxicité ».

C'est donc à l'effet de continuer les expériences de ces auteurs, en recherchant la valeur antidotique du permanganate vis-à-vis de la morphine, administrés tous deux par voie gastrique, que furent entrepris, sous la direction du professeur HEYMANS et la nôtre, par les docteurs ROB. SCHINKEL et GR. VERHEYEN, les essais exposés dans ce mémoire.

Comme les résultats en furent, pour une grande part, négatifs, nous n'avions pas estimé urgent, jusqu'ici, de les livrer à la publicité. Mais des panégyriques, assez récents et peu mérités, où FODERÁ(2) et

(1) J. F. HEYMANS et A. VAN DE CALSEYDE : *Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potassium.* Ces Archives, vol. IX, p. 93, 104 et 105.

(2) F. A. FODERA : *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica. Vol. XI, fasc. 7, Juglio 1903, p. 239 à 280.

Moor (1) célèbrent à nouveau la valeur antidotique du permanganate vis-à-vis de la morphine, nous ont incité à tirer du relatif oubli qui les réléguait au fond d'un tiroir ces protocoles moins affirmatifs.

Foderá s'est appliqué, chez le chien surtout, à annihiler par le permanganate l'action de la morphine administrée per os à doses simplement toxiques; chez le lapin, il a employé des doses plus fortes, mortelles souvent, du poison et de l'antidote qu'il préconise, et ce par diverses voies, variées en sens divers; les dernières recherches de Moor sont d'ordre surtout chimique, l'auteur les accompagne de quelques cas cliniques. Nous reviendrons d'ailleurs à leurs expériences et conclusions après avoir exposé les essais de Schinckel et Verheyen.

Pour eux, la question à résoudre se posait comme suit : des animaux ayant reçu par voie gastrique une dose mortelle de morphine, peuvent-ils être sauvés par l'ingestion subséquente d'une dose non mortelle de permanganate de potassium?

Il fallait donc, au préalable, déterminer la dose mortelle, per os, de morphine d'une part, et de permanganate d'autre part.

Les expériences furent instituées sur des lapins et des chiens.

A) Expériences sur le lapin.

1° *Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.*

Le sel de morphine utilisé dans ces expériences fut le chlorhydrate, en solution à 4 °/o dans l'eau distillée.

Pour les conditions où se trouvaient les animaux mis en expérience, et la technique, (sondage), nous renvoyons à nos recherches sur la désintoxication de l'arsenic (2).

Nous n'avons pas rencontré, dans la littérature médicale récente, de données suffisamment précises concernant la toxicité des sels de morphine par voie gastrique chez les diverses espèces animales.

Le tableau I, qui résume les expériences instituées à ce sujet chez le lapin, nous apprend que, chez cet animal, il faut atteindre par cette voie une dose de 0,50 gr. par kilogr. au moins, pour voir apparaître des manifestations toxiques; on doit administrer un gramme, ou à peu près, pour produire une narcose vraie, voire des manifestations convulsives. La mort n'est survenue qu'à partir de la dose de 0,70 gr. par kilogr., et, de

---

(1) Moor : *Ueber die Behandlung der akuten Opium- und Morphiumvergiftungen mit Kalium permanganat.* Therap. Monatsh. Nov. 1903, p. 562—568.

(2) L. De Busscher : *L'antidote de l'arsenic, etc.* Ces Arch., vol. X, p. 416—417.

cette quantité jusqu'à 1 gr. par kilogr., ne s'est produite que 4 fois sur 9 expériences; elle devient la règle, enfin, à et au-dessus de cette dernière dose (6 fois sur 8).

TABLEAU I. — *Toxicité du chlorhydrate de morphine par voie stomacale chez le lapin.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (Solution à 4 %) totale en gr.	par kilogr. en gr.	Résultat Survie — Mort +	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
1	30-VIII-01	1500	0,30	0,20	—	2 jours	Pas d'intoxication.
2	id.	1618	0,48	0,30	—	2 »	Id.
3	31-VIII-01	1148	0,459	0,40	—	3 »	Id.
4	id.	1653	0,826	0,50	—	2 »	Somnolence (abaissement de température rectale).
5	11-XI-02	1900	0,948	0,50	—	39 »	Pas de symptômes d'intoxication, sauf un peu d'affaissement le 2e jour; poids, le 27e jour : 1980 gr.
6	31-VIII-01	787	0 472	0,60	—	3 »	Somnolence; anorexie; semble rétabli après 24 h.
7	11-XI-02	1492	1,00	0,70	—	39 »	Après 1/2 heure, somnolence, surtout accusée le 2e jour; poids, le 27e jour : 1000 gr.
8	31-VIII-01	1025	0,717	0,70	+	1 1/2 jour	Somnolence; trouvé mort le lendemain.
9	2-XII-02	1650	1,28	0,77	—	18 jours	Id., poids, le 14e jour : 1500 gr.
10	18-XI-02	1400	1,12	0,80	—	32 »	Id., » 20e jour : 1410 gr.
11	2-XII-02	1970	1,56	0,80	—	18 »	Id., » 14e jour; 1770 gr.
12	2-IX-01	1134	0,90	0,80	+	1 jour	Somnolence.
13	3-IX-01	1260	1,132	0,90	—	3 jours	Id. affaissement; semble rétabli après 2 jours.
14	26-IX-01	1820	1,638	0,90	+	3 à 4 jours	Somnolence id. —
15	25-XI-02	1675	1,6	0,95	+	40 minutes	Narcose, convulsions; à l'autopsie, hémorrhagies sous-muqueuses de l'estomac, et congestion de la muqueuse intestinale.
16	16-XII-02	1850	1,84	1,00	—	28 jours	Affaissement, puis narcose; poids, le 28e jour: 2100 gr.
17	27-IX-01	1460	1,44	1,00	+	24 heures	Somnolence, affaissement, coma.
18	12-IX-01	2190	2,190	1,00	+	< 18 heures	Id.
19	30-IX-01	1675	1,672	1,00	+	< 18 »	Id., trouvé mort le lendemain.
20	7-IX-01	2091	2,080	1,00	+	1 1/2 heure	Somnolence, convulsions.
21	14-IX-01	1822	2,004	1,10	+	< 18 heures	Agitation, puis narcose; trouvé mort le lendemain.
22	13-I-03	2030	2,44	1,20	—	25 jours	Somnolence, puis narcose; anorexie pendant 2 jours; poids le 25e jour: 1000 gr.
23	15-I-03	1630	2,12	1,30	—	< 2 »	Narcose après 50 min.; affaissement et anorexie pendant 36 à 48 heures et mort; poids : 1325 gr. A l'autopsie, mêmes lésions que 15, encore plus accusées.

Pour la toxicité par voie hypodermique chez le lapin, JOFFROY et SERVAUX (1) donnent la dose de 0,32 gr. par kilogr. HEYMANS et VAN DE

(1) JOFFROY et SERVAUX : Arch. de Méd. expér., X, 1898, no 4, p. 425; Virchow's Jahresb., 1898, I, p. 394; Ref. KUNKEL, Handbuch der Toxicologie, Jena, 1901, t. II, p. 802.

Calseyde (1) la fixent entre 0,15 et 0,20 gr. par kilogr. Si l'on compare ces derniers chiffres à ceux des expériences que groupe notre tableau I, la toxicité de la morphine serait, chez le lapin, environ 5 fois moindre par voie stomacale que par voie sous-cutanée.

Les animaux 15 et 23 surtout, ont présenté, à l'autopsie, des hémorrhagies sous-muqueuses de l'estomac et de la congestion de la muqueuse intestinale; ces lésions, signalées par Joffroy et Servaux (loc. cit.) pour la voie hypodermique, sont plus accusées et plus fréquentes chez le chien.

2° *Détermination de la dose mortelle de permanganate de potassium par voie stomacale.*

La technique était en tous points la même que dans les précédents essais. Nous n'avons pas trouvé davantage, dans la littérature, de renseignements précis au sujet de la toxicité du $KMnO_4$ per os chez les animaux de laboratoire. Schreiber (Centralbl. f. inn. Med., 11 juin 1898) préconise l'emploi du $NaMnO_4$ de préférence au $KMnO_4$; il indique la dose de 2,75 grains (environ 18 centigr.) comme mortelle pour un lapin adulte, de poids moyen.

Comme symptômes d'intoxication, d'une façon générale, peu de temps après l'ingestion du $KMnO_4$, tous ces animaux ont présenté une accélération respiratoire et une dilatation des vaisseaux des oreilles, réflexes consécutifs, sans doute, à l'irritation de la muqueuse gastrique. Celle-ci s'est trahie aussi, dans quelques cas, par de l'agitation.

TABLEAU II. — *Toxicité du permanganate de potassium par voie stomacale chez le lapin.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Solution à	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kilogr. en gr.				
1	5-IX-01	1790	0,179	0,1	4 %	—	7 jours	Poids, le 7e jour : 1630 gr.
2	id.	2422	0,484	0,2	4 ‰	—	id.	Id. 2033 gr.
3	7-IX-01	2000	0,4	0,2	dissouts dans 50 c.c. H_2O	—	5 jours	Diarrhée le 2d jour ; poids, le 5e : 1910 gr.
4	id.	1500	0,6	0,4	id.	—	id.	Id., id. 954 gr.
5	28-IX-01	2000	1,0	0,5	id.	—	2 jours	Diarrhée le lendemain.
6	9-IX-01	2130	1,27	0,6	id.	+	24 heures	Id. après 1 heure. poids : 1950 gr. A l'autopsie, estomac couvert d'escharres.
7	17-XI-02	1924	1,16	0,6	4 %	+	24 à 36 h.	Escharres de l'estomac. Poids : 1720 gr.
8	30-IX-01	1883	1,318	0,7	dissouts dans 50 c.c. H_2O	+	36 à 48 h.	Diarrhée le lendem. Escharres de l'estom.

(1) Loc. cit., p. 94.

Il résulte du tableau II que, à la suite de l'administration per os de permanganate de K, des troubles gastro-intestinaux accusés peuvent se produire à partir de la dose de 0,2 gr. par kilogr. La mort survient à bref délai après l'ingestion de 0,6 gr. par kilogr., et plus. L'autopsie révèle, dans ces cas, des lésions graves de l'estomac et de l'intestin, — allant depuis la congestion accusée jusqu'à l'escharre étendue et profonde, — résultats de l'action caustique locale du permanganate.

3° *Chlorhydrate de morphine et* $KMnO_4$ *successivement administrés par voie stomacale.*

Nous savons que le permanganate transforme la morphine in vitro en oxydimorphine dans certaines conditions (voir SCHMIDT : Pharmaceutische Chemie, F. VIEWEG's Verlag, Braunschweig, 1896, t. II, p. 1372, 1373); mais pour que le $KMnO_4$ agisse comme antidote en cas d'empoisonnement per os par la morphine, il faut que cette dernière reste dans l'estomac jusqu'à l'arrivée du $KMnO_4$, et en second lieu que le permanganate puisse rendre inoffensive la morphine in stomaco comme in vitro, ce qui est la question à résoudre expérimentalement.

THORNTON et HOLDER (1) disent que l'essai fait dans l'éprouvette démontre qu'il faut pour le moins deux grains de $KMnO_4$ pour neutraliser un grain de morphine. Cette proportion a servi de base aux expériences de ces auteurs.

FODERÁ écrit (p. 243) : « Pour oxyder complètement, dans les conditions ordinaires de milieu et de température, une quantité donnée d'un sel de morphine (et il est à noter, une fois pour toutes, que les sels des alcaloïdes s'oxydent plus difficilement que leurs bases respectives) il faut une dose de permanganate assez supérieure à celle du sel de morphine. La dose correspondante de $KMnO_4$ devient plus petite si l'on opère à froid, ou en milieu acide. »

MOOR, enfin (loc. cit.), indique que 1 gr. de $KMnO_4$ oxyde environ 1 gr. de sulfate de morphine. (Il ajoute que la même quantité de permanganate, combinée à l'albumine pour former ce qu'il appelle le « Manganoxyprot », oxyde deux ou trois fois autant de morphine, voire plus.)

On voit que l'accord est loin d'être parfait entre ces expérimentateurs. Dans les essais suivants, chez le chien comme chez le lapin, on a donné aux animaux, simplement, une dose mortelle de morphine et une dose non

(1) THORNTON et HOLDER : *Ueber den Werth des Kal. hypermang. als Antidot bei Morphiumvergiftung.* Therapeutic Gazette, janv. 1898.

mortelle de $KMnO_4$. Malgré cela, nombre de ces animaux ont présenté des escharres de l'estomac, alors même que l'administration du $KMnO_4$ suivait celle de la morphine à cinq minutes de distance. La morphine était-elle en grande partie passée dans l'intestin après ce laps de temps déjà? Quoiqu'il en soit, la dose de $KMnO_4$ administrée dans ces essais devait, si ce produit possède quelque activité antidotique, détruire une partie de la morphine infusée, et amener ainsi une intoxication plus lente au moins, se traduisant par une augmentation de la durée de survie. On verra par la suite que c'est, en effet, ce qui s'est produit plus d'une fois.

Les substances ont été infusées en deux sondages consécutifs, aux intervalles indiqués dans la colonne ad hoc du tableau III.

Il résulte de celui-ci que si, après administration de la dose — d'habitude mortelle en peu d'heures — de 1 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr. de lapin, on infuse à celui-ci, à des intervalles variant entre cinq minutes et 3 h. 15′ une dose non mortelle de $KMnO_4$ (0,4 gr. par kilogr.), l'intoxication est atténuée (2 cas sur 5, expér. 1 et 3), peu modifiée (1 cas sur 5, expér. 2), retardée (1 cas sur 5, expér. 4), ou nulle (1 cas sur 5, expér. 5); en outre, dans les limites de la durée d'observation (2 à 6 jours) la terminaison fatale ne se produit pas.

Si l'on conserve les mêmes doses de morphine et de permanganate, et porte l'intervalle entre l'infusion du poison et de l'antidote supposé à 3 1/2, 4, 5 et 6 heures, la mort se produit dans tous les cas. Par le maintien de la dose de morphine, et la diminution, d'autre part, à la fois de l'intervalle et de la dose d'antidote, une survie sur deux a été obtenue et observée pendant trois jours (expér. 12).

Enfin, si l'on augmente à la fois la dose de morphine (1,25 à 3 gr. par kilogr.) et de $KMnO_4$ (0,5 à 1,2 gr. par kilogr.), tout en séparant les deux infusions par un petit nombre de minutes, variant dans des limites restreintes (5 à 26 minutes) la mort prompte est la règle (7 cas sur 9). Les survies observées pendant 5 et 3 jours dans les expériences 16 et 19 nous semblent pouvoir être qualifiées à bon droit d'exceptionnelles; une observation un peu plus longue aurait certainement permis d'enregistrer la terminaison létale.

Chez la plupart de ces animaux on a observé, d'abord, à des degrés divers, — surtout quand l'ingestion du $KMnO_4$ suivait de près celle de la morphine, — de l'accélération respiratoire et de la congestion des vaisseaux auriculaires, comme après l'ingestion de $KMnO_4$ seul, signes qui faisaient place à du ralentissement respiratoire, et aux symptômes successifs de

l'intoxication morphinique, au fur et à mesure que s'accusait celle-ci. Les principaux phénomènes remarqués se trouvent consignés dans la colonne des observations. Quand l'administration de la morphine précédait de

TABLEAU III. — *Chlorhydrate de morphine et permanganate de potassium, successivement administrés par voie stomacale chez le lapin.*

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os		Intervalle entre les deux expériences	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.		totale en gr.	par kgr. en gr.			
1	10-IX	1645	1,64	1,00	5′	0,65	0,4	—	3 jours	25 min. après, léger affaissement; pas de narcose. Poids, le 3e jour : 1493 gr.
2	11-IX	1647	1,644	1,00	30′	0,658	0,4	—	6 »	3/4 d'heure après, affaissement; puis narcose. Poids le 5e jour : 1324 gr.
3	11-IX	1980	1,98	1,00	45′	0,792	0,4	—	6 »	1/2 heure après, léger affaissement; pas de narcose. Poids, le 5e jour : 1760 gr.
4	26-IX	1930	1,93	1,00	1 h. 30′	0,572	0,4	—	2 »	2 h. après, affaissement, narcose.
5	27-IX	1648	1,648	1,00	3 h. 15′	0,659	0,4	—	2 »	Aucun phénomène d'intoxication.
6	2-X	1817	1,817	1,00	3 h. 30′	0,726	0,4	+	< 44 h.	Après 3 h. 22 min., léger affaissement; 50 min. après, affaissement profond, narcose.
7	30-IX	1154	1,154	1,00	4 h.	0,461	0,4	+	< 20 h.	Trouvé en narcose après 3 h.; cet état a persisté. A l'autopsie, escharres de l'estomac.
8	1-X	1750	1,75	1,00	4 h.	0,700	0,4	+	< 20 h.	Trouvé en narcose 3 1/2 h. après; cet état a persisté. A l'autopsie, rares escharres de l'estomac.
9	27-IX	1912	1,912	1,00	5 h.	0,764	0,4	+	< 67 h.	Aucun phénomène spécial. A l'autopsie, rares escharres de l'estomac.
10	28-IX	1835	1,832	1,00	6 h.	0,734	0,4	+	< 20 h.	Affaissement. Autopsie : l'estomac présente quelques escharres.
11	3-IX	1348	1,348	1,00	30′	0,269	0,2	+	< 20 h.	Narcose, convulsions.
12	3-X	1470	1,470	1,00	30′	0,220	0,15	—	3 jours	Narcose légère; presque normal le lendemain. Poids : 4-X, 1482 gr.; 5-X, 1130 gr.
13	3-X	1478	1,85	1,25	5′	0,591	0,4	+	< 20 h.	28 min. après, narcose; trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, estomac couvert d'escharres.
14	1-X	1950	2,925	1,50	5′	0,780	0,4	+	< 12 h.	Narcose, convulsions; trouvé mort le lendemain. Escharres de l'estomac.
15	11-IX	1715	2,57	1,50	12′	1,029	0,6	+	< 14 h.	Agitation, puis, 45 min. après, affaissement; trouvé mort le lendemain.
16	26-IX	2005	3,07	1,50	16′	1,20	0,6	—	5 jours	Après 30 min., affaissement, persistant 1 1/2 jour : le 3e jour l'animal semble rétabli; poids, le 5e jour : 1718 gr.
17	30-IX	1562	2,34	1,50	26′	0,624	0,4	+	< 14 h.	18 min. après, narcose; convulsions après 3 h. trouvé mort le lendemain.
18	2-X	2020	3,03	1,50	5′	1,01	0,5	+	< 16 h.	Narcose, convulsions; trouvé mort le lendemain.
19	12-IX	1940	3,88	2,0	5′	1,55	0,8	—	3 jours	Narcose.
20	1-X	1557	3,114	2,0	5′	0,622	0,4	+	< 16 h.	30 min. après, narcose; trouvé mort le lendemain.
21	27-IX	1130	3,39	3,0	5′	1,356	1,2	+	< 1/2 h.	Narcose, convulsions.

longtemps celle du permanganate, tout réflexe (agitation) susceptible de résulter de l'ingestion de ce dernier se trouvait le plus souvent, cela va de soi, masqué par la narcose.

En résumé, les expériences de ce tableau permettent de conclure que, chez le lapin, après ingestion d'une dose en général mortelle de morphine,

et administration consécutive d'une quantité non létale de $KMnO_4$, il y a diminution des symptômes d'intoxication, augmentation de la durée de survie, peut-être survie définitive possible, même quand l'intervalle entre les deux administrations est portée jusqu'au delà de trois heures.

B) Expériences sur le chien.

Dans toutes les expériences pratiquées sur le chien, il a fallu morphiniser au préalable les animaux par voie hypodermique, afin d'éviter le vomissement qui se produit toujours, chez eux, après administration d'un liquide ou d'une solution par sondage. Nous avons exposé en détail cette technique — et les raisons qui rendent indispensable d'agir ainsi si l'on veut obtenir des résultats exacts — à propos de nos recherches sur l'arsenic et son — jusqu'alors classique — antidote(1). Nous nous permettrons d'y renvoyer aussi.

La dose utilisée dans les essais qui suivent a été de 0,005 gr. par kilogr., (sauf dans les deux derniers essais du tableau VI). Comme les trois séries d'expériences que nous allons étudier ont été pratiquées dans les mêmes conditions, les résultats en sont bien comparables entre eux; aussi bien, cette technique n'était-elle point susceptible d'empêcher l'action antidotique éventuelle du permanganate de se manifester.

1° *Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.*

Le même sel, à la même dilution que dans nos recherches sur le lapin, a été administré par sondage chez le chien d'abord morphinisé par voie sous-cutanée.

L'examen du tableau IV nous permet de constater qu'il faut atteindre — même dépasser — la dose de 0,2 gr. par kilogr. de morphine per os, chez le chien, pour déterminer une intoxication aiguë certaine, avec mort endéans les 48 heures (une exception, expér. 16).

Le chien serait donc cinq fois plus sensible environ que le lapin à l'action de la morphine per os.

Pour la toxicité par voie hypodermique, la plupart des auteurs donnent 0,1 à 0,12 gr. par kilogr. comme dose mortelle. Thornton et Holder indiquent, par voie hypodermique, 0,60 à 0,70 gr. par kilogr. de chien, comme dose très rapidement mortelle; dans leurs expériences, ils ont porté cette dose à 0,75 gr. par kilogr.; la mort survint alors habituellement en 2 à 3 heures.

---

(1) L. De Busscher : *L'antidote de l'arsenic, etc.* Ces Archives, vol. X, pp. 437-438.

D'après Joffroy et Servaux (loc. cit.) la dose létale serait de 0,21 gr., donc sensiblement pareille pour la voie sous-cutanée à celle que nous indique le tableau IV pour la voie gastrique (intoxication aiguë). Des essais, pratiqués avec du chlorhydrate de morphine Merck, ont donné,

TABLEAU IV. — *Toxicité du chlorhydrate de morphine par voie stomacale chez le chien.*
Chiens morphinisés hypodermiquement : 0,005 gr. par kilogr.

N°	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (Solution à 4 %) totale en gr.	par kilogr. en gr.	Résultat Survie | Mort +	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
1	8-XI	3700	0,16	0,043	+	55 jours	Pas de symptômes d'intoxication plus accusés après l'infusion per os qu'après l'injection hypodermique. Poids + 2546 gr.
2	8-XI	5300	0,32	0,06	+	54 »	Chancelle; tendance au sommeil. Poids, le 30e jour : 4740 gr., le 54e jour : 3850 gr.
3	20-XI	5860	0,45	0,077	+	20 »	Légèrement affaissé; réagit, écoute et regarde. Poids, le 18e jour : 3670 gr.
4	8-XI	5400	0,42	0 08	+	8 1/2 jours	Affaissement, sans narcose. Poids, le 6e jour : 4900 gr.
5	27-XI	3200	0,26	0,08	+	51 heures	Id., id.
6	20-XI	5000	0,40	0,08	+	24 »	(Pneumonie par sondage défectueux.)
7	27-XI	4000	0,36	0,09	+	21-23 »	Gastro-entérite hémorrhagique à l'autopsie ; (animal vieux, maigre, dans de mauvaises conditions de résistance).
8	16-VII	3950	0,4	> 0,1	+	16 jours	Narcose. Poids, le 7e jour : 3500 gr.
9	16-VII	3700	0,38	> 0,1	+	21 »	Id., moins profonde. Poids, le 7e jour : 3000 gr.
10	7-III	5700	0,58	> 0,1	+	25 »	Narcose. Poids, le 7e jour : 4748 gr.
11	25-IV	3300	0,33	0,1	+	18 »	Salivation abondante, chancelle ; phénomènes d'intoxication peu accusés. Poids + 2222 gr. (Gastro-entérite hémorrhagique accusée à l'autopsie.)
12	16-VII	3000	0,46	> 0,15	+	10 »	Narcose. Poids, le 7e jour : 2800 gr.
13	3-III	2900	0,44	0,15	+	19 à 22 heures	Narcose (à l'autopsie, congestion accusée de l'estomac et des intestins).
14	26-II	3220	0,56	0,175	+	15 1/2 »	Narcose, convulsions.
15	23-VII	3500	0,72	> 0,2	+	46 1/2 »	Narcose.
16	31-I	6380	1,28	0,2	+	25 jours	Id. Poids, le 8e jour : 5910 gr.; le 24e jour : 4070 gr., (à l'autopsie, gastro-entérite hémorrhagique).
17	19-II	2120	0,53	0,25	+	40 heures	Narcose légère, seulement pendant les premières heures. (Lésions de gastro-entérite hémorrhagique à l'autopsie.)
18	23-I	3900	1,2	0,31	+	< 36 »	Narcose. Poids : 3370 gr. (Congestion accusée du tractus digestif à l'autopsie.)
19	22-I	5050	2,02	0,4	+	< 12 »	Narcose, trouvé mort le lendemain. Poids : 5051 gr., (idem).
20	18-I	6700	3,35	0,5	+	16 à 36 »	Id., id. id. 6370 gr.

comme doses mortelles, par voie hypodermique toujours, chez le chien 0,15 ‰, chez le lapin 0,4 ‰ (Heymans).

Au point de vue de la variabilité de la toxicité d'après les individus, on observe qu'une dose de 0,15 gr. environ par kilogr. peut amener une intoxication aiguë dans un cas (expér. 13), subaiguë dans un autre (expér. 12); une dose de 0,08 gr. une mort assez rapide (expér. 5), une

autre plus éloignée (expér. 4). (Les animaux 6 et 7 ont présenté des conditions spéciales, mentionnées dans la colonne des observations.)

Comme les chiens utilisés dans ces expériences ont pu être gardés en observation longtemps, nous sommes parvenus à réunir des données concernant la toxicité chronique, — ou absolue; en effet, le tableau IV montre aussi qu'il suffit de doses de quelques centigr. par kilogr. d'animal (0,04 à 0,08) pour amener la mort, à longue échéance parfois, mais d'une manière fatale. Si la littérature médicale renferme des données nombreuses au sujet de la toxicité aiguë par voie hypodermique, nous ne sachions pas qu'elle contienne des renseignements semblables sur la toxicité subaiguë et chronique chez le chien, surtout par voie gastrique. En effet, nous n'avons pu rencontrer d'indication à ce sujet.

D'autre part, si l'on envisage les symptômes d'intoxication, on remarque qu'il faut atteindre une dose de 0,1 gr. par kilogr. pour obtenir une narcose véritable; celle-ci est en général constante à ce chiffre et au-dessus. Après infusion de doses moindres, les signes de l'action morphinique s'accusent assez régulièrement à mesure que la dose s'élève. La dose de 1/2 centigr. par kilogr. (voie hypodermique), si elle suffit pour empêcher le vomissement dans la grande majorité des cas, ne détermine pas le plus souvent une narcose réelle chez le chien. En tous cas, l'administration subséquente per os de doses de 0,04 à 0,1 gr. par kilogr. n'accentue pas la narcose, ou bien parce que la morphine ainsi donnée est absorbée trop lentement ou bien, éventuellement, parce qu'elle est retenue dans le foie.

A l'autopsie, plusieurs animaux ont présenté de la congestion, des hémorrhagies ponctuées de la muqueuse stomacale et intestinale, et même de véritables hémorrhagies de ces organes (sang encore liquide, rouge ou brun, plus ou moins modifié, caillots). Ceci tend à confirmer les observations plus haut citées de Joffroy et Servaux pour la voie hypodermique.

Encore une fois, nous avons insisté quelque peu sur ces données de la toxicité de la morphine par voie stomacale chez le lapin et le chien parce qu'elles ont, croyons-nous, l'intérêt de l'inédit.

2° *Détermination de la dose mortelle de* $KMnO_4$ *par voie stomacale.*

Le produit fut, toujours après morphinisation préalable, administré par sondage, le plus souvent en solution à 4 %.

Si le chien est environ 5 fois plus sensible que le lapin à l'action de la morphine, l'examen du tableau V prouve que, dans les limites de la durée d'observation, il est environ 6 fois plus sensible vis-à-vis du perman-

ganate infusé per os. En effet, la dose de 0,1 gr. par kilogr. peut entrainer déjà la mort à longue échéance; à 0,4 gr. par kilogr et au-dessus, la mort prompte est le plus fréquente. SCHREIBER (loc. cit.) donne, comme dose maxima de $NaMnO_4$ chez un chien de poids moyen, 0,29 gr. (4,5 grains).

TABLEAU V. — *Toxicité du permanganate de potassium par voie stomacale chez le chien.*
Chiens morphinisés hypodermiquement : 0,005 gr. par kilogr.

No	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Solution à	Résultat Survie — Mort +	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.				
1	11-III	4470	0,48	> 0,1	4 %	—	6 jours	Geint 5 min. après l'infusion. Semble normal les jours suiv. Poids, le 3e jour : 4140 gr.
2	20-XI	5200	0,52	0,1	»	+	53 »	Rien constaté d'anormal jusqu'au 8-XII; trouvé mort le 13-I-03. Poids : 1-XII, 1500 gr.; 8-XII, 5220; 13-I-03, 3560 gr.
3	10-VII	4300	0.52	0,12	»	+	28 »	A paru normal jusqu'au 25-VII. Trouvé mort le 8-VIII. Poids : 12-VII, 4150 gr.; 17-VII, 4200 gr.; 23-VII, 4300 gr.
4	8-III	6200	0,92	< 0,15	»	—	9 »	Anorexie, diarrhée; remis après 5 jours. Poids : 11-III, 5800 gr.; 14-III, 5530 gr.
5	10-VII	5230	0,8	> 0,15	»	+	14 »	Parait malade jusqu'au 17-VII. Trouvé mort le 24-VII. Poids : 12-VII. 5185 gr.; 17-VII, 4600 gr. 23-VII, 4000 gr.
6	19-II	3070	0,62	> 0,2	»	+	14 »	Bien jusqu'au 26-II. Trouvé mort le 5-III.
7	3-II	4230	1,28	> 0,3	»	+	12 »	A vomi la nuit; diarrhée les 2 j. suiv.; malade jusqu'à la fin. Poids : 5-II, 3800 gr.; 7-II, 3640 gr.
8	30-I	3920	1,6	> 0,4	»	+	13 heures	Trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie : gastro-entérite hémorrhagique.
9	18-I	5220	2,61	0,5	2 %	+	12 jours	Parait bien les j. suiv. Poids : 20-I, 4720 gr.; 21-I, 4680 gr.; 23-I, 4670 gr.; 26-I, 4265 gr.; trouvé mort le 30-I.
10	29-I	3100	1,86	0,6	1 %	+	38 heures	A un peu vomi; trouvé mort le 31-I; poids : 2965 gr.
11	29-I	3400	2,28	0,67	0,5 %	+	13 »	A vomi; trouvé mort le lendemain. Poids : 3080 gr.
12	20-I	3700	2,59	0,7	4 %	+	6 jours	Bien le lendemain (poids : 3700 gr.); trouvé mort le 26-I (poids : 3000).
13	28-I	4020	2,8	0,7	2 %	+	14 à 15 heures	15 min. après l'infusion, l'animal est agité, semble souffrir; mort le lendemain (gastro-entérite hémorrhagique, poids : 3990 gr.).
14	24-I	3955	3,2	0,8	4 %	+	14 heures	A un peu vomi. Mêmes lésions que le précédent à l'autopsie.
15	21-I	3730	3,356	0,9	»	+	5 jours	A un peu vomi. Assez bien les j. suiv. Mort le 27-I, poids : 13-I, 3580 gr.; 27-I, 2900 gr.
16	23-I	3800	3.8	1,0	»	+	18 à 20 heures	Lésions gastro-intestinales accusées. Poids : 3670 gr.
17	22-I	4200	5,04	1,2	»	+	14 1/2 heures	A un peu vomi, id.

Les symptômes immédiats sont : agitation, gémissements, vomissements parfois, malgré la morphine qui, à la dose de 1/2 centigr. par kilogr., ne parvient donc pas toujours à empêcher la douleur d'être ressentie et l'irritation gastrique de se traduire encore par son réflexe défensif naturel : le vomissement.

Comme signes consécutifs éloignés : anorexie; vomissements muco-sanguinolents; diarrhée, d'abord alimentaire, puis mêlée de sang, finalement constituée, dans les cas graves, par du sang pur. L'animal hurle quand il va à selle. La mort résulte de l'impossibilité où se trouve le chien

de s'alimenter, jointe aux pertes sanguines plus ou moins abondantes ; elle survient en cachexie, ou avant que celle-ci ait le temps de s'installer, comme suite des lésions graves de l'intestin ou de l'estomac, et des hémorrhagies sérieuses qu'elles occasionnent. A l'autopsie, on trouve les symptômes de la gastro-entérite hémorrhagique, avec lésions des muqueuses allant jusqu'à la destruction, à l'escharre, dans l'estomac surtout.

3o *Chlorhydrate de morphine et* $KMnO_4$ *successivement administrés par voie stomacale.*

Après morphinisation hypodermique, (0,005 gr. par kilogr. pour les 12 premiers chiens; 0,015 gr. par kilogr. pour les deux derniers), les substances ont été administrées l'une après l'autre par sondage aux intervalles mentionnés dans le tableau VI.

On peut se rendre compte par un simple coup d'œil jeté sur celui-ci que, quelles que soient les quantités (toujours rapidement mortelles) de morphine, et celles (mortelles ou non) de permanganate administrées; quels que soient les laps de temps qui séparent les deux infusions, quoad vitam, l'action du $KMnO_4$ est inefficace. Le seul animal qui se trouvait dans les conditions les plus favorables a survécu au-delà de 115 jours.

Quant à la durée de survie dans ces expériences, elle est augmentée de façon manifeste. Alors que ces doses de morphine (0,2 gr. et au-dessus) tuent en quelques heures (cfr. tableau IV), leur administration, lorsqu'elle est suivie de celle du permanganate, permet une survie de plusieurs jours, variable avec les doses respectives des deux agents, les intervalles, et, pour une très grande part, d'après les individualités.

Nous n'en devons pas moins conclure que, au point de vue pratique, cet antidote relatif constitue une fausse sécurité. Dans ces conditions, nous devons continuer à considérer le vomissement provoqué, le lavage et la pompe stomacale, comme les interventions de choix en cas d'empoisonnement par la morphine et les opiacés, à condition que ces moyens thérapeutiques soient appliqués là même promptement. Au-delà de certaines limites, évidemment, ces moyens aussi seront inefficaces.

Nous ajouterons que l'efficacité du $KMnO_4$ comme antidote chimique des opiacés (laudanum, teintures et extraits d'opium, de pavots, etc.) doit encore davantage être mise en doute, étant donné que — outre la morphine et les autres alcaloides de l'opium — ils renferment de sérieuses quantités de matières organiques, qui doivent décomposer par leur contact une grande partie du permanganate administré en vue d'oxyder la seule morphine. Cette réputation d'antidotisme du permanganate vis-à-vis des

opiacés n'a d'ailleurs subi aucun contrôle expérimental ; elle ne repose que sur les données fragiles de quelques observations cliniques.

Les renseignements inscrits dans la colonne des observations du tableau VI nous apprennent : qu'après des laps de temps assez brefs

TABLEAU VI. — *Chlorhydrate de morphine et permanganate de potassium, successivement administrés par voie stomacale chez le chien.*

Chiens morphinisés hypodermiquement : nos 1 à 12, 0,005 gr. par kilogr. ; nos 13 et 14, 0,015 gr. par kilogr.

No	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (sol. à 4 %)		Intervalle entre les 2 infusions	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os (sol. à 4 %)		Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.		totale en gr.	par kgr. en gr.			
1	16-VII	7500	1,5	0,2	5′	0,75	0,1	—	115 jours	Affaissement, sans narcose ; nausées. Le lendem., paralysie du train postérieur. Remis apr. 2 j. ; norm. le 3e. Poids, le 7e jour : 7200 gr.
2	22-VII	6500	1 3	0,2	20′	9,68	>0,1	+	29 »	Symptômes peu accusés ; anorexie pendant 3 j. Trouvé mort le 21-VIII.
3	22-VII	8800	1,76	0,2	25′	0,88	0,1	+	26 »	Affaissement et anorexie le lendem. ; parait norm. le 3e jour ; trouvé mort le 18-VIII.
4	24-II	4700	1,4	0,3	5′	1,4	0,3	+	7 »	Narcose. Affaissé les jours suiv. ; selles sanguinolentes. Lésions du $KMnO_4$ à l'autopsie.
5	16-VII	6100	1,83	0,3	10′	0,92	0,15	+	40 »	Pas de narcose. Affaissement qui persiste jusqu'au 22-VII. Parait normal le 23-VII et pèse alors 5500 gr. + le 5-IX.
6	22-VII	6500	1,96	0,3	15′	0,96	< 0,15	+	3 »	Encore affaissé le lendem. ; malade le surlendem. Trouvé + le 25-VII, (hémorrhagies intestinales).
7	24-VII	2600	0,78	0,3	30′	0,28	>0,1	+	5 »	Affaissement, qui persiste le lendemain. Trouvé + le 29-VII.
8	24-VII	5000	1,5	0,3	40′	0,5	0,1	+	4 »	Idem. Trouvé + le 28-VII.
9	24-VII	5600	1,68	0,3	60′	0,56	0,1	+	8 »	Idem. idem le 2-VIII.
10	4-II	4900	1,96	0,4	7′	0,98	0,2	+	12 »	6 min. après l'infusion du $KMnO_4$, l'animal geint. Affaissement qui persiste le lendem. Trouvé + le 10-II.
11	20-I	6070	3,00	0,5	5′	2,6	0,43	+	11 »	Affaissé. Assez bien les jours suivants. Mort le 31-I, poids : 5025 gr.
12	7-II	4670	2,8	0,6	5′	0,96	>0,2	+	12 heures	L'animal s'agite et geint. Trouvé + le lendemain. Muqueuse gastro-intestinale violemment congestionnée à l'autopsie.
13	21-II	2510	1,52	0,6	5′	1,00	0,4	+	id.	(Animal émacié, dans de mauvaises conditions de résistance. Trouvé + le lendemain.)
14	6-II	5000	4	0,8	5′	1,00	0,2	+	id.	Affaissement. Trouvé + le lendemain. Lésions gastro-intestinales assez accusées.

(5 à 7 minutes) une sérieuse partie de la morphine administrée est absorbée, ou plus probablement a passé dans l'intestin, puisque les signes de son action se manifestent encore le lendemain, et que le permanganate détermine une réaction de l'estomac se traduisant par des nausées ou des gémissements, malgré la morphinisation hypodermique préalable, ou par des lésions profondes à l'autopsie (expér. 1, 4, 10, 12). D'autre part, d'une manière générale, les symptômes d'intoxication ne sont nullement en rapport avec l'importance des doses de morphine infusées (expér. 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9) : il y a donc efficacité relative de l'antidote, mais insuffisante dans la grande majorité des cas.

La relativement plus grande efficacité du permanganate vis-à-vis de la morphine, que nous avons constatée chez le lapin, nous paraît attribuable : 1° à sa résistance plus considérable à l'action toxique de la morphine; 2° surtout à la réplétion constante de son estomac, qui, si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac — en général vidé par le vomissement qui accompagne la morphinisation hypodermique préalable — du chien, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante; 3° peut-être à la brièveté de la durée d'observation des animaux qui ont survécu à la suite de ces expériences (2 à 6 jours).

Les chiens des tableaux IV, V et VI, dont les résultats doivent nous arrêter d'autant plus qu'ils sont plus aisément transposables dans le domaine de la médecine humaine, ont au contraire été observés longtemps; les résultats généraux ont été mauvais, ce qui nous permet, comme nous le disions au début, d'être beaucoup moins enthousiastes que Foderá et Moor.

Nous terminerons par la comparaison des résultats de ces expérimentateurs avec ceux que nous venons d'exposer.

Nous ne nous arrêterons pas aux vues théoriques développées par Foderá sur l'action oxydante à distance du permanganate injecté dans le tissu sous-cutané des animaux, ni à ses essais de désintoxication, par ce sel, de la strychnine, la vératrine, l'elléboréine et l'hydroxylamine. Cela dépasserait les limites que nous avons tracées à ce mémoire. Les seules expériences de cet auteur sur l'antidotisme du $KMnO_4$ vis-à-vis de la morphine par les diverses voies nous occuperont ici.

Foderá, nous l'avons signalé déjà, a cherché à désintoxiquer par le permanganate, chez le chien, des doses non mortelles de morphine, — ceci, dit-il, pour éviter l'administration de doses trop grandes de $KMnO_4$, ce qui aurait été nécessaire chez cet animal, qui résiste assez bien à l'intoxication morphinique, si l'on avait employé des doses considérables de ce narcotique. — Ses essais ont porté sur des chiens, des lapins et des cobayes. Comme il n'a pas utilisé la narcose préalable, il avoue avoir éprouvé chez le chien, par suite du vomissement, de sérieuses difficultés à mener à bien ses expériences. Nous allons résumer brièvement celles qui peuvent nous intéresser directement ici. A cet effet, nous avons tâché à les grouper dans le tableau VII.

TABLEAU VII. — *Résumé des Expériences de* FODERÁ *sur le chlorhydrate de morphine et le permanganate de potassium par diverses voies.*

Nos de FODERÁ	Espèce animale	Conditions d'expérience	Poids en gr.	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Heure	$KMnO_4$ total en gr.	$KMnO_4$ par kgr. en gr.	Eau	Résultat Survie — Mort +	OBSERVATIONS
I	Chien	4 h. après repas	12,930	stomacale	12 h. 40′	0,39	0,03 (0,0301)	16 c.c.					—	Intoxication nette, observé 6 h.
II	Id.	à jeûn depuis 24 heures	3,810	id.	11 h. 57′	0,12	0,016	10 »	11 h. 59′	0,24	0,0632	48 c.c.	—	Suites normales.
III	Id.	à jeûn depuis 12 heures	5,480	id.	10 h. 20′	0,275	0,05	20 »	10 h. 22′	0,55	0,10	110 c.c.	—	Pas d'intoxication ; anorexie.
IV	Id. I 10 jrs après	3 h. après repas (200 gr. de pain et un peu d'eau)		id.	9 h. 32′	0,60	0,05	20 »	9 h. 33′	1,80	0,15	240 c.c. en plus. fois	—	Rien observé, normal toute la journée et dans la suite.
V	Lapin		2,000	id.	12 h. 15′	0,80	0,40	8 »	12 h. 17′	1,60	0,80	sol. 1 %	—	Id.
VI	Id.		1960	id.	8 h. 25′	1,00	0,52	12 »	8 h. 26′	1,86	0,93	sol. 1,33 %	—	Id.
VII	Cobaye		650	id.	9 h. 30′	0,39	0,60	5 »	9 h. 31′	0,78	1,20	sol. 1 %	—	Id.
VIII	Lapin		2,600	hypodermique (flanc droit)	10 h. 5′	0,77	0,30	4 »	10 h. 6′	1,56	0,60	sol. 2 %	—	Id. Les 2 injections ont été faites au même point.
IX	Id.		1,300	Intra-péritonéale	9 h. 40′	0,39	0,30		9 h. 40′ 30″	0,78	0,60	sol. 1 %	+	Aucun symptôme d'intoxication. Mort après 2 j., de péritonite.

No	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administration	Heure	$KMnO_4$ total en gr.	$KMnO_4$ par kgr. en gr.	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Résultat Survie — Mort +	OBSERVATIONS
XXVII	Chien	9000	*hypodermique*	14 h. 15′	0,81	0,09	*stomacale*	14 h. 35′	0,27	0,03	—	Symptômes d'intoxication.

TABLEAU VII *(suite)*.

No	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administrat.	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Voie d'administration	Heure	KMnO4 total en gr.	KMnO4 par kgr. en gr.	Eau	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
XXVIII	Lapin	1,975 = 2000	*hypod. à droite*	11 h. 8′	0,60	0,30	15 c.c.	*hypod. à gauche*	11 h. 15′	1,20	0,60	sol. 2 o/o	+	Les 2 injections ont été faites en des points opposés. Intoxication, mort en narcose, convulsions.

No	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administrat.	Heure	KMnO4 total en gr.	KMnO4 par kgr. en gr.	Eau	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
XXIX	Lapin	1545	hypodermique	12 h. 15′	1,24	0,8	sol. 1 o/o	stomacale	12 h. 25′	0,62	0,40	31 c.c.	+	Intoxication, convulsions. Trouvé mort le lendemain.
XXX	id.	1510	stomacale	9 h. 40′	1,35	0,9	135 c.c.	hypodermique	10 h. 10′	0,45	0,30	15 c.c.	+	Narcose retardée, incompl.; mort après 40 heures.
XXXI	id.	1255	stomacale	12 h. 25′	0,50	0,4	sol. 1 o/o	hypod. à gauche	12 h. 50′	Morphine 0,376	0,30	15 c.c.	+	15 min. après l'injection, l'action de la morphine se manifeste; il y a narcose, convulsions avec opisthotonos et mort.
			stomacale	12 h. 40′	0,50	0,4	id.	hypod. à droite	12 h. 50′ 1/2	$KMnO_4$ 0,50	0,4	sol. 1 o/o		

La comparaison de ces essais avec ceux que réunissent nos six tableaux nous permet de formuler, croyons-nous, les observations suivantes :

Expérience 1 : les premiers essais de notre tableau IV montrent que, malgré morphinisation hypodermique préalable, des doses de ce narcotique doubles, et au-delà, infusées per os à des chiens, n'amènent que des symptômes d'intoxication peu accusés.

Expériences 2 à 4 : après de relativement petites quantités de morphine per os, il y a administration de $KMnO_4$ à doses déjà susceptibles d'entraîner la mort (cfr. tableau V). Elles ne nous semblent guère démonstratives au point de vue de la désintoxication, parce que les doses de morphine employées peuvent n'entraîner que des symptômes atténués, que masquent l'excitation consécutive à l'action locale du $KMnO_4$ sur la muqueuse gastrique; quoad vitam non plus, elles ne sont point probantes, la mort à longue échéance pouvant se produire à la suite des doses d'antidote administrées dans les essais 3 et surtout 4. Les données du tableau IV permettent d'affirmer aussi que les doses de morphine seules, administrées dans ces deux derniers essais, peuvent entraîner la mort à longue échéance. L'observation prolongée des animaux mis en expérience par Foderá aurait pu nous éclairer à ce sujet.

Expériences 5 et 6 : l'auteur a infusé à ses lapins des doses de morphine qui n'amènent pas sûrement des symptômes d'intoxication (cfr. tableau I, expér. 5) et des doses de permanganate qui, d'après nos expériences, doivent entraîner une mort assez rapide par gastro-entérite ulcéreuse.

Expérience 7 : cet essai n'ayant pas d'analogue parmi les nôtres, nous ne pouvons émettre de jugement à son sujet.

Ajoutons que dans les expériences qui précèdent, les intervalles entre les deux infusions sont tous de deux ou d'une minute; cela équivaut presque à l'administration des substances en mélange, et est susceptible d'enlever à la démonstration cherchée une grande partie de sa portée pratique.

De ces 7 premiers essais, l'auteur croit pouvoir conclure que « dans l'estomac il s'exerce un antidotisme parfait vis-à-vis de la morphine par le permanganate de potassium ». Cette affirmation nous paraît ici fort hasardée.

Expériences 8 et 9 : nous ferons la remarque que les injections ont été faites au même point et à intervalles très rapprochés (1/2 à 1 minute); cela équivaut encore à peu près à l'administration simultanée; il y a contact direct d'une grande partie du poison non encore absorbée et de

l'antidote; ce procédé se rapproche fort du mélange préalable, que nous savons inactif.

Expérience 17 : l'auteur administre à un chien, par voie sous-cutanée, 0,09 gr. par kilogr. de $KMnO_4$, et, vingt minutes après, per os, 0,03 gr. par kilogr. de morphine. Il y aurait eu intoxication (ce qui nous étonne, si nous comparons cet essai aux nôtres (tableau IV, expér. 1) et observons que la douleur locale causée par l'hypodermoclyse du $KMnO_4$ était susceptible de masquer l'action narcotique de la morphine), et survie. L'auteur en conclut que le permanganate injecté sous la peau atténue l'intoxication morphinique per os; ceci, encore, nous semble une erreur d'interprétation, pour la raison que nous venons de faire valoir : l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.

Expérience 28 : injection hypodermique d'une dose mortelle de morphine, et d'une dose double de $KMnO_4$, en des points opposés : mort, comme dans les essais de Heymans et Van de Calseyde. Ceci confirme ce que nous avons objecté à propos des expériences 8 et 9.

Expériences 29 à 31 : dans la première, si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle de permanganate l'est sûrement; dans les dernières, les doses de morphine et de permanganate sont sûrement et rapidement mortelles. Les trois animaux meurent, et l'auteur est forcé de conclure que « si ses expériences avec la vératrine et la strychnine n'avaient point démontré l'efficacité du permanganate à prévenir l'empoisonnement par de telles substances, il n'aurait pas hésité à s'associer à l'opinion d'Heymans. »

Nous espérons que les expériences que nous avons exposées le confirmeront dans cette opinion, et qu'il considérera avec nous, pour la morphine et le $KMnO_4$, le procès comme jugé, et bien jugé.

Moor s'est ingénié à obtenir, par mélange in vitro d'albumine d'œuf et de permanganate de K, une substance, active vis-à-vis de l'intoxication morphinique, qu'il a baptisée du nom de « Manganoxyprot ». Ce produit, doué des mêmes propriétés oxydantes que le permanganate, serait inactif vis-à-vis de la strychnine, la cocaïne, l'ésérine; d'après Moor, le $KMnO_4$ serait inactif vis-à-vis de l'atropine, de la cocaïne, l'hyosciamine, la vératrine, la pilocarpine, l'aconitine et la caféïne; voilà, nous semble-t-il, un commencement de désaccord entre lui et Foderá.

Moor estime que cette combinaison du permanganate avec les albumines se produirait lors de l'injection hypodermique ou intraveineuse de ce sel, et expliquerait son action antidotique vis-à-vis de la morphine par ces voies.

Il a expérimenté sur lui-même et sur sa propre sœur l'inactivité d'un mélange de morphine et de son nouveau produit. Après quelques considérations sur l'injection intraveineuse du permanganate et du « Manganoxyprot », MOOR conclut qu'il est de son devoir de proclamer l'efficacité, par les diverses voies, de ces antidotes de la morphine et des opiacés. Nous nous permettrons de réserver notre jugement sur le produit préconisé par MOOR, jusqu'à publication d'une série d'expériences rigoureuses, comme celle que nous venons d'exposer pour la morphine et le permanganate.

Arbeit aus dem « Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie » der Universität Gent. Director : Prof. Dr J. F. Heymans.

31. Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz (1)

von

Dr med. MARTIN KOCHMANN,

1. Assistenten am Institut.

Die Aufgabe der vorliegenden experimentellen Untersuchungen ist es, die Wirkung des Aethylalkohols auf das Warmblüterherz zu untersuchen. Es ist natürlich, dass sich Kliniker sowohl, als Vertreter der experimentellen Biologie mit dieser Frage beschäftigt haben, in Anbetracht der häufigen Anwendung des Alkohols am Krankenbett.

Bei Durchsicht der schon vorhandenen Litteratur kann man sich einer gewissen Ueberraschung nicht erwehren, wenn man sieht, wie widersprechend die Angaben in Bezug auf diese Frage lauten. Um so verwunderlicher ist das, als der Alkohol, neuerdings zwar weniger als früher, als Herzexzitans häufig genug eine ausgedehnte Anwendung in der Therapie findet.

Betrachten wir einmal die bereits existierenden Angaben! Es wird gewiss nicht vom Uebel sein, zunächst die Arbeiten anzuführen, welche sich mit dem Kaltblüterherzen beschäftigen, da sich aus der Wirkung pharmakologisch wirksamer Substanzen auf das Herz des Kaltblüters bereits wichtige Schlüsse auf das des Warmblüters ziehen lassen.

Es seien da zunächst die Arbeiten von Zimmerberg (1), Maki (2), Dreser (3), Dieballa (4) und Bandler (4), erwähnt. Keiner dieser

(1) Dieses Thema wurde bei einem Preisausschreiben von dem *Verein abstinenter Aerzte des deutschen Sprachgebietes* zur Beantwortung gestellt. Die vorliegende Bearbeitung erhielt den ausgesetzten Preis.

Autoren hat eine exzitierende Wirkung auf das Herz nachweisen können. ZIMMERBERG hat schon 1869 zu zeigen versucht, dass der Alkohol auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens einen lähmenden Einfluss ausübt. Bei DRESER finden wir die Angabe, dass 0,015 gr. auf 45 c.c. Blut so gut wie unwirksam war, « nur einmal war eine vorübergehende und wenig erhebliche Steigerung der absoluten Kraft des Herzens » zu bemerken. Sonst konnte bei höheren Dosen immer nur eine Lähmung der Herzarbeit nachgewiesen werden. MAKI und DIEBALLA konnten im Wesentlichen ebenfalls nur eine Lähmung der Herzarbeit konstatieren, und BANDLER, welcher seine Versuche am Daphnienherz machte, spricht gleichfalls nur von einer lähmenden und schädigenden Wirkung des Alkohols.

Autoren, welche den Alkoholeinfluss am *Warmblüterherzen* studiert haben, sind NEWEL MARTIN (6), BOCK (7), HASCOVEC (8), BOTSCHAROV (9), und letzthin erst LOEB (10). NEWEL MARTIN fand mittels seiner Methode der Herzisolierung am Hundeherzen, dass ein Alkoholgehalt des Blutes von 1/2 bis 1 % eine Schwächung der Arbeitsleistung des Herzens bedinge, ja dass schon ein 1/4 % Alkoholgehalt des Blutes sehr oft eine solche Schwächung hervortreten lassen könne, die darin bestand, dass sich die Herzsystole unvollständig gestaltete. Dadurch kam es zu einer Blutüberfüllung des Herzens und zur Verminderung seines Schlagvolumens. Nach Entfernung des Perikards wurde nach Angabe dieses Autors ebensoviel Blut vom Herzen in die Aorta geworfen als vorher, da nunmehr die Diastole des Herzens extensiver wurde, während die Systole immer unvollständig blieb.

BOCK konnte diese Erscheinungen bei seiner bekannten Versuchsanordnung nicht bestätigen. Er fand, dass 2,5 c.c. 10 % Alkohols in 7 Minuten injiziert, ein Absinken des Blutdrucks von 66 auf 64 mm. Hg. ohne Aenderung der Pulsfrequenz zur Folge hatten. In einem anderen Versuch rief die schnelle Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohols eine Pulsverlangsamung hervor, die aber schnell wieder verschwand. Selbst bedeutende Alkoholmengen also, 20—25 centigr., waren auf das Herz ohne besonderen Einfluss.

In einer kleinen Arbeit versuchte HASCOVEC indirekt den Beweis zu führen, dass Alkohol in kleinen Mengen die Herzarbeit vermehre. Wenn er nämlich einen Hund atropinisierte, um Blutdrucksenkung durch Vagusreizung auszuschliessen, so bekam er eine geringe Blutdruckerhöhung, ebenso wenn er das Rückenmark zerstörte, um den Einfluss des vasomotorischen Zentrums auszuschalten. Die Kurven, welche der Arbeit

beigegeben sind, sind übrigens für den erst erwähnten Versuch am Hunde wenig beweisend, nur während der Alkoholdarreichung ist eine minimale, kaum wahrnehmbare Blutdruckerhöhung nachweisbar, und die allerdings nicht unerhebliche Steigerung des Blutdrucks nach Zerstörung des Rückenmarks kann und muss anders erklärt werden, (was später noch gezeigt werden soll). Im übrigen fusst die Arbeit auf einzelnen Versuchen, im ganzen 5 an der Zahl. Viel wichtiger sind die Versuche von BOTCHAROV. Die Versuche nach dem Vorgange LANGENDORFF-LOCKES angestellt (am Kaninchenherzen) ergeben, dass Alkohol in einer Lösung von 1 : 2000—1 : 1000 keinerlei Einfluss ausübt. Lösungen von 1 : 133 vermindern nach 20 Minuten, (manchmal erst nach 40 Minuten) die Herzkraft. 2—4 % Lösungen schwächen sehr auffällig die Energie der Herzkraft, und schliesslich bleibt das Herz in Diastole stehen. Durch eine Ausspülung des Herzens kann dasselbe nach seinem Stillstande wieder zum, wenn auch nur schwachen Schlagen gebracht werden; die schwachen Alkohollösungen vermindern die Zahl der Herzschläge, die stärkeren Konzentrationen vermehren sie. In letzter Zeit hat LOEB im Heidelberger Pharmakologischen Institut den Einfluss verschiedener Substanzen auf den Koronarkreislauf mit Hülfe der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Einrichtung studiert und kommt im wesentlichen zu denselben Resultaten wie BOTCHAROV, doch giebt er an, dass das Herz noch bei einer Durchströmung mit 2 % Alkohollösungen kräftig schlage. Der Koronarkreislauf wird durch Alkohol nicht geschädigt oder beeinflusst. Die Versuche LOEBS sind leider noch nicht in extenso veröffentlicht.

Was nun die *klinischen* Beobachtungen anlangt, so leiden sie natürlich alle darunter, dass es unmöglich ist, das Herz isoliert betrachten zu können. Und im Zusammenhang mit dem Nervensystem kann die Wirkung des Alkohols auf das Herz kaum exakt studiert werden Deshalb wollen wir uns darauf beschränken, einige neuere Ansichten wiederzugeben. GOTTLIEB und SAHLI (11) können auf Grund ihrer Versuche und Beobachtungen einen direkt erregenden Einfluss des Alkohols nicht anerkennen und suchen seine günstige Wirkung auf manche Krankheitszustände in Aenderungen der Vasomotion, eine Ansicht, welche auch MEYER (12), ausspricht. ROSENFELD (13) spricht ebenfalls in seiner Monographie auf Grund einer kritischen Betrachtung der Litteratur nur von einer lähmenden Wirkung des Alkohols aufs Herz. SWIENTOCHOWSKI (14) vermag desgleichen auf Grund seiner eingehenden Beobachtungen an einem ziemlich grossen klinischen Material niemals eine erregende Wirkung, sondern immer nur einen schädlichen Einfluss auf die Herztätigkeit zu konstatieren.

Wir wollen auch nicht unterlassen, die Ansichten wiederzugeben, welche über diesen Gegenstand in den gebräuchlichsten Lehrbüchern der Pharmakologie niedergelegt worden sind. Nach NOTHNAGEL-ROSSBACH (15) haben kleine Dosen bei Menschen, Hunden und Katzen gar keinen nachweisbaren Einfluss auf die Herztätigkeit, mässige bewirken einen schnelleren Puls beruhend auf Vermehrung der Arbeit der Skeletmuskulatur oder auf einer direkten Wirkung auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens. BINZ (16) glaubt auf Grund seiner eignen und unter seiner Leitung gemachten Versuche annehmen zu müssen, dass die Blutdrucksteigerung, welche durch Alkohol hervorgerufen wird, z. T. wenigstens auf eine exzitierende Wirkung auf das Herz zurückzuführen sei. Dagegen negiert SCHMIEDEBERG (17) einen direkten Einfluss des Alkohols auf das Herz, die Zunahme der Pulsfrequenz ist nicht von der Alkohol gabe, sondern von der « Situation » abhängig, in welcher derselbe aufgenommen wird. Nach v. TAPPEINER (18) dürfte eine exzitierende Herzwirkung kaum anzunehmen sein, und der vollere und schnellere Puls durch eine Hyperaemie des Hirns hervorgerufen werden. In einer kürzlich erschienenen Arbeit von FINKELNBURG (19) konnte auch in der Tat nachgewiesen werden, dass bei Hunden der Druck in einem mit der Schädel-Rückenmarkshöhle verbundenen Steigrohr erheblich zunimmt, wenn Alkohol in den Magen der Tiere eingeführt worden war. KUNKEL (20) hält ebenfalls eine exzitierende Wirkung aufs Herz für noch nicht bewiesen, am kranken Herzen aber, für nicht absolut unmöglich. BOEHM-NAUNYN-BOECK (21), sowie BERNATZKI-VOGEL (22), glauben auf Grund der Versuche von E. PARKES und WOLLOWICZ (23), ALBERTONI und LUSSANO (24), sowie FRASER (25), keinen Zweifel in die exzitierende Wirkung des Alkohols aufs Herz setzen zu dürfen, das sich unter seinem Einfluss kräftiger als bisher kontrahiere. KIONKA (26) nimmt gleichfalls einen erregenden Einfluss aufs Herz für wahrscheinlich an, wenn auch experimentelle Belege noch ausstehen. FILEHNE (27) sucht die Reizwirkung auf anderen Gebieten als auf dem der Zirkulation. Nach PENZOLDT (28) wirkt der Alkohol rasch, wenn auch vorübergehend als Reizmittel für die Herztätigkeit, der Einfluss lässt sich durch pharmakologische Experimente allerdings nicht beweisen. KOBERT (29) führt in seinem Lehrbuch der Pharmakotherapie den Alkohol unter den Mittel auf, welche die Leistungfähigkeit des Herzens steigern. MANQUAT (30) giebt an, dass kleine Dosen ohne Einfluss auf die Herztätigkeit seien, dass aber im Zustande der Trunkenheit die Herzschläge kräftiger und schneller würden.

Auf Grund dieser Litteratur, die — was den klinischen Teil anbetrifft —

bei weitem nicht vollständig ist, ist es unmöglich, sich ein klares Bild von der Wirkung des Alkohols auf das Herz, besonders des Warmblüters zu machen.

Wenn man es unternimmt, diese Widersprüche zu lösen und die Frage der Alkoholwirkung auf das Herz zu klären, so ist es nötig, dieser Hauptfrage mehrere « Unterfragen » anzufügen. Die Tätigkeit des Herzens ist, wie allgemein bekannt, einmal bedingt durch das Herz an und für sich, d. h. durch den Zustand, in welchem sich das Muskelfleisch und die darin eingeschlossenen Nerven, sowie das Endokard mit den Klappen befinden. In zweiter Linie ist die Tätigkeit des Herzens von den Einflüssen zentripetaler und zentrifugaler Nerven, wie des Vagus und Akzelerans, abhängig. Drittens, ist ein wesentlicher Faktor für die Herztätigkeit der Zustand des Gefässystems oder besser des Arteriensystems, welches vom Herzen mit Blut gespeist wird.

Demnach müsste die vorliegende Arbeit eigentlich in drei gesonderte Abschnitte zerfallen. Der erste würde sich mit dem Herzen an und für sich, als Ganzes betrachtet, zu beschäftigen haben, der zweite mit dem Einfluss des Alkohols auf das Herznervensystem, der dritte endlich mit der Wirkung des Alkohols auf das Gefäss- und Vasomotorensystem und damit indirekt auf das Herz.

Aus praktischen Gründen jedoch soll der zweite und dritte Teil zu einem Abschnitt zusammengefasst werden.

I. Die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz.

Nachdem es schon frühzeitig LUDWIG gelungen war, das Herz des Frosches isoliert schlagen zu lassen, hat es verhältnismässig lange gedauert, bis es glückte, das Analoge für das Warmblüterherz zu finden. Es hiesse das von LANGENDORFF (31) und BOCK (7), sowie von GOTTLIEB und MAGNUS (32) Gesagte wiederholen, wenn wir alle darauf abzielenden Versuche erwähnen wollten.

Bei unseren Versuchen haben wir uns zweier verschiedener Verfahren bedient: das eine war die BOCK-HERING'sche (33) Methode der Herzisolierung, die andere die LANGENDORFF's, welche von GOTTLIEB und

MAGNUS vervollkommnet worden ist. Diese Auswahl trafen wir, weil diese beide Methoden sich ergänzen können (1).

In der BOCK-HERING'schen Einrichtung arbeitet das Herz in mancher Beziehung unter « physiologischeren » Bedingungen als bei LANGENDORFF. Es bleibt noch in seinem körperlichen Zusammenhang mit seinen Nachbarorganen, behält seinen Platz im Thorax und wird von dem Experimentator überhaupt nicht berührt, vor allem aber arbeitet es mit seinem physiologischen Inhalt. Bei LANGENDORFF muss das Herz dem Brustkorb entnommen werden, es ist dabei manchen Schädigungen ausgesetzt, (Abkühlung, Berührung während der Operation) welche ja offenbar gewöhnlich bei einiger Vorsicht auf ein geringes Mass eingeschränkt werden können. Aber ein « Manco », welches in der Versuchsanordnung selbst liegt, ist es, dass das Herz ohne Inhalt schlägt. Zwar wird der rechte Ventrikel immer von einem Teil des aus dem Koronargefässystem in die rechte Vorkammer fliessenden Blutes gefüllt, welches dann durch die A. pulmonalis entleert wird, und bei der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Einrichtung ist dem linken Ventrikel ein künstlicher Inhalt in Gestalt eines Gummiballons (behufs Registrierung der Herzkontraktionen) gegeben, aber man wird kaum behaupten können, dass dieser Ventrikelinhalt inbezug auf physikalische Eigenschaften den physiologischen Blutinhalt zu ersetzen vermag. Und gerade diese sind es (Inkompressibilität des Blutes), welche im Verein mit der Kontraktionsfähigkeit des Muskels die eigentliche und eigentümliche Herztätigkeit in corpore bedingen. Im Anfang einer Ventrikelsystole oder kurz nachher ist der Druck in demselben gleich Null, steigt dann bis zur Eröffnung der Semilunarklappen auf und bis über die Höhe des Aortendrucks und überwindet diesen, wenn es seinen Inhalt in die Aorta entleert. Vom Anfang der Ventrikelsystole bis zur Eröffnung der Aortenklappen arbeitet das Herz also unter einem von Null bis auf Aortendruck ansteigenden Innendruck, ohne sein Volumen zu ändern, wenn auch bekanntlich eine Formveränderung eintritt. Der Ventrikel macht in diesem Zeitraum also im Sinne FRANKS (34) bei steigendem Füllungsdruck eine *isometrische* Kontraktion. Im Gegensatz hierzu wird die Herzkontraktion nach Eröffnung der Aortenklappen eine *isotonische*, d. h. bei demselben Innendruck ändert sich im wesentlichen nur das Volumen des Ventrikels. Diese beiden « Zuckungsarten » des Herzens sind in vivo und auch bei der BOCK'schen Methode in einer einzigen

(1) Wir sehen davon ab, dieselben zu beschreiben, da sie von den Autoren in extenso geschildert geworden sind und deshalb als bekannt vorausgesetzt werden dürfen.

Systole vereinigt, bei der LANGENDORFF'schen Einrichtung dagegen kann das Herz entweder *nur* isometrische, oder *nur* isotonische « Zuckungen » ausführen, niemals aber beide mit einander vereint.

Trotzdessen aber ist wohl die LANGENDORFF'sche, beziehungsweise die GOTTLIEB-MAGNUS'sche Anordnung die überlegenere gegenüber der BOCK'schen, sowohl in bezug auf Exaktheit der technischen Einrichtung als auch der mit ihr gewonnenen Resultate; denn die BOCK'sche Methode weist eben neben ihren Vorzügen grosse Mängel auf, wenn wir uns auch dem Urteile GOTTLIEB und MAGNUS's nicht anzuschliessen vermögen, dass es absolut unmöglich sei, einen zahlenmässigen Ausdruck für die Veränderung der Herztätigkeit zu finden. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass der Lungenkreislauf nicht ausgeschaltet wird, von dem wir durch neuere Untersuchungen, wie TIGERSTEDT (35) hervorhebt, wissen, dass die Lungengefässe entgegen den BOCK'schen Ansichten sehr selbständige Reaktionen zeigen können, ja dass sie z. B. auf kleine Dosen von Adrenalin anders reagieren als die Gefässe des grossen Kreislaufs. Und PLUMIER (36) wies erst kürzlich nach, dass durch intravenöse Einverleibung von Ammoniak eine Senkung des Druckes im Aortensystem und eine gleichzeitige Steigerung im Gebiet der A. pulmonaris hervorgerufen werde. Weitere Uebelstände, auf die GOTTLIEB und MAGNUS noch nicht hingewiesen haben, ist die Dosierung der zu untersuchenden Substanz, in unserem Falle des Alkohols. Man weiss wohl immer, wieviel c.c. Alkohol von bestimmtem Prozentgehalt in die Vena jugularis injiziert werden, aber man weiss nicht mit Sicherheit, auf wieviel c.c. Blut diese Alkoholmenge sich verteilt, mit anderen Worten, wie gross der Prozentgehalt des Blutes an Alkohol ist. Ganz anders bei LANGENDORFF! Hier wird das Herz von einer Nährflüssigkeit mit bestimmtem Prozentgehalt an Alkohol durchströmt, ungefähr wie es in Wirklichkeit der Fall ist, wenn Alkohol in den Magen eingeführt und aus demselben allmählich resorbiert wird, um in das Blut übergeführt zu werden. Aus diesem verschwindet er dann nach kurzer Zeit, und macht neuen, eben resorbierten Mengen Platz.

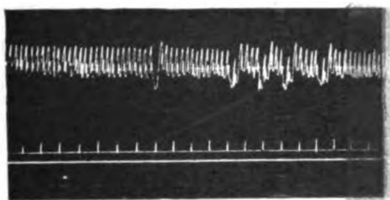
Alle diese Gründe bestimmten uns, beide Methoden bei unseren Versuchen zur Anwendung zu bringen. Was nun die Versuchsanordnung von BOCK und die mit ihr im Prinzip übereinstimmende von HERING anlangt, so haben wir der Einrichtung BOCK's den Vorzug gegeben, obwohl sie komplizierter ist als die andere. Einmal nämlich ist der Abfluss des Blutes zum rechten Herzen in dem kleinen Widerstandsapparat BOCK's ein konstanter, wie es in Wirklichkeit auch der Fall ist, und ferner kann

man zu mindenstens im Anfang des Versuches den Druck im Venensystem messen und regulieren. Letzteres ist bei der HERING'schen Anordnung überhaupt nicht möglich und ersteres (Konstanz des Venenabflusses) nur in mangelhafter Weise, selbst wenn man zwischen Karotis und Vena jugularis einen Kautschukschlauch mit einer Klemmschraube einfügt, um den Zufluss des arteriellen Blutes zu regeln. Deshalb haben wir in der Mehrzahl unserer Versuche die BOCK'sche und nur wenige Male die HERING'sche Methode angewandt. Beide sind eigentlich nur bei Kaninchen ausführbar bei Hunden und Katzen stossen sie wegen der tiefen Lagen der grossen Gefässe, welche ligiert werden müssen, auf erhebliche Schwierigkeiten. Die erste Reihe meiner Versuche (nach BOCK bezw. HERING) sind demgemäss nur an Kaninchen angestellt und zwar mit Alkohollösungen von 10–20 %. Niedrigere Konzentrationen konnten nicht gewählt werden, weil sonst zu grosse Flüssigkeitsmengen in das reduzierte, wohl nicht mehr als 25 c.c. fassende Gefässystem injiziert worden wären, welche schon an und für sich Veränderungen in der Herztätigkeit hervorzubringen im stande sind. Höhere Konzentrationen verboten sich ebenfalls, da diese lokale Gewebsschädigungen verursachen können.

Die gewonnenen Resultate stimmen gut mit denen BOCK's überein. Doch scheint dieser nur in wenigen Versuchen die Wirkung des Alkohols einer Prüfung unterzogen zu haben. Im folgenden wird das Ergebnis von ungefähr 20 geglückten Versuchen wiedergegeben.

1 c.c. 10 % Alkohols ist ohne jeden Einfluss auf die Herztätigkeit, dagegen können wir schon bei 2 c.c. eine minimale Senkung des Druckes wahrnehmen, ferner werden sowohl die Systole, als auch die Diastole weniger ausgiebig d. h. die Pulse werden kleiner, die Anzahl derselben ist aber nicht geringer geworden. 3 c.c. 10 % Alkohols rufen indessen schon unmittelbar nach der Injektion nicht nur eine Verminderung des Schlagvolumens des Herzens hervor, was sich in einer Verkleinerung der Pulsgrössen kundgiebt, sondern auch eine Verlangsamung der Schlagfolge. Dasselbe, natürlich in noch höherem Grade, tritt auf Gaben von 5—10 c.c. 10 % Alkohols hervor. Häufig sieht man bei diesen grossen Dosen auch eine von Zeit zu Zeit auftretende Unregelmässigkeit des Herzens und zwar derart, dass *eine* Herzkontraktion in einer Reihe regelmässiger Pulse grösser — was die Minimalhöhe anlangt, — kleiner, — was die Maximalhöhe betrifft — ist. Diesen Vorgang pflegen die Franzosen sehr treffend mit « faux pas du cœur » zu bezeichnen.

Kurve I.

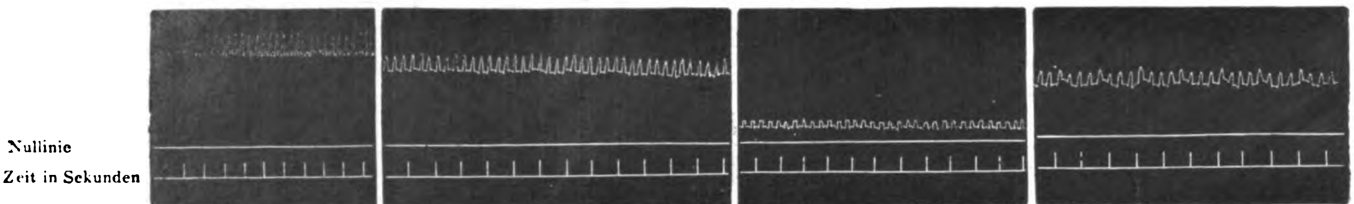


BOCK'scher Versuch. 6 c.c. Alkohol 10 °/₀. Faux pas du cœur.

Dauernd unregelmässiger Pulsschlag, Gruppenbildung der Pulse und ähnliches konnte bei diesen Dosen, ebenso wenig wie bei noch höheren, beobachtet werden. Einmal sahen wir während der Injektion eine Steigerung der Pulsgrösse auftreten, doch sind wir geneigt, dieselbe auf die Einverleibung einer grösseren Flüssigkeitsmenge an und für sich zu beziehen, da sie bei anderen Versuchen nicht zu konstatieren war.

Die Versuche mit 15 und 20 °/₀ Alkohol gaben ähnliche Resultate. Auf 1 c.c. 20 °/₀ Alkohols kann man schon nach 30 Sekunden eine geringfügige Senkung um 3 °/₀ des Anfangsdruckes nachweisen, die jedoch bald wieder verschwindet. 2 und 5 c.c. bewirken schon eine recht auffällige Drucksenkung, in einem Falle um 86 °/₀ des Anfangsdrucks, Verkleinerung der Pulshöhe und Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Bei Dosen über 5 c.c. 20 °/₀ Alkohols, wird manchmal der Puls auch ein wenig unregelmässig, doch tritt eine Erholung in der Mehrzahl der Fälle ein, je nach Höhe der Dosis bald früher, bald später, bald vollkommen, bald nur teilweise. Selbst nach 5 c.c. 20 °/₀ Alkohols und 9 c.c. 15 °/₀ Alkohols, können wir manchmal eine sogar auffallend schnelle Erholung eintreten sehen. Die Kurven 2 und 3 geben ein gutes Beispiel für diesen Vorgang, sowohl was die Schädigung des Herzens durch Alkohol, als auch die mehr oder minder vollständige Erholung des Herzens betrifft. Diese Rückkehr zur Norm ist nicht ohne weiteres verständlich und auch schwer zu erklären. Wenn der Alkohol im Blute bleiben würde, müsste eigentlich eine Reparation des geschädigten Herzens unmöglich sein, eine Tatsache, welche sich auch aus den Versuchen am LANGENDORFF'schen Herzpräparat ergiebt (s. weiter unten). Man muss annehmen, dass der Alkohol sehr bald aus dem Blute wieder verschwindet; der einzige Weg, welcher ihm bei dieser Versuchsanordnung zur Verfügung steht, sind aber die Lungen, welche allein mit der Aussenwelt in Verbindung sind. In welcher Form er

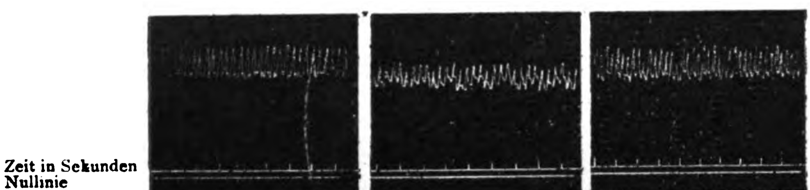
Kurve II.



BOCK'scher Versuch: Einfluss von 5 c.c. 20 % Alkohols aufs isolierte Herz.

1. Normal. 2. 31 Sek. nach Beendigung der Injekt. 3. 12 Min. später. 4. Erholung nach weiteren 9 Min.

Kurve III.



BOCK'scher Versuch: Schnelle Erholung nach Injektion von 8,5 c.c. 15 % Alkohols.

1. Normal. 2. Am Ende der Injekt. 3. 6 Min. später.

den Blutkreislauf verlässt, ob als Alkohol, oder schon abgebaut als CO_2 und H_2O, vermögen wir auf Grund unserer Versuche nicht zu sagen; unmöglich wäre es nicht, dass er diese Veränderung bei der Herzpassage erleidet.

Durch weitere Versuche stellten wir auch die tötliche Dosis für das Herz fest und fanden sie immer mit 10 c.c. 20 % Alkohols. Im folgendem ist eine Auswahl unserer Versuchsprotokolle wiedergegeben.

Protokollbeispiele zu den BOCK-HERING'*schen Versuchen.*

Versuch 11.

Kaninchen, 2500 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck (1) in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz (2)
3 h. 40'	Operation beendigt.				
3 h. 56'	Unmittelbar nach Ligatur der Aorta und A. vertebralis sind sämmtliche Reflexe erloschen.	15	9	6	240
3 h. 56' 30"	Injektion von 1 c.c. 10 % Alkohols.	15	9	6	240
4 h. 2' 30"	Injektion von 2 c.c. 10 % Alkohols in 25 Sek.	15	9	6	240
4 h. 3'		13	8	5	220
4 h. 4'		14	8	6	240

Versuch abgebrochen.

Versuch 18.

Kaninchen, 2500 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
7 h. 40'	Operation beendigt. Sämmtl. Reflexe erloschen.				
7 h. 45'		14	8	6	180
	Darauf Injekt. von 3 c.c. 10 % Alkohols in 50 Sek.				
7 h. 45' 12"		11	7	4	170
7 h. 45' 51"		13	7	6	180
7 h. 50'		14	7,5	6,5	170

(1) Der Blutdruck ist in diesen Versuchen mit Hülfe des GAD'schen Manometers aufgeschrieben.

(2) Die Pulsfrequenz ist auf ganze Minuten umgerechnet.

Versuch 14.

Kaninchen, 2350 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 35′	Operation beendigt.				
12 h. 08′	Unterbindung der A. cervicalis und Aorta. Sämmtliche Reflexe erloschen.	16	9	7	120
12 h 08′ 32″	Injektion von 5 c.c. 10 °/o Alkohols in 37 Sek.	15	9	6	120
12 h. 09′		14	9	5	110
12 h. 10′		15	9	6	120
12 h. 21′	Injektion von 6 c c. 10 °/o Alkohols in 25 Sek.	15	9	6	120
12 h. 21′ 18″	Zeit der tiefsten Senkung.	10	6	4	110
12 h. 21′ 28″	Rasche Erholung.	15	9	6	140
12 h. 30′	Versuch abgebrochen.	15	9	6	120

Versuch 16.

Kaninchen, 2450 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
5 h.	Operation beendigt. Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien und Erlöschen der Reflexe.				
5 h. 04′		19	14	5	230
5 h, 06′	9 c.c. 15 °/o Alkohols.				
5 h. 06′ 6″		19	14	5	220
5 h. 06′ 50″		16	12	4	210
5 h. 06′ 58″		16,5	13	4	220
5 h. 09′	Unterbrechung des Versuches u. Fortsetzung um	18	13	4—5	230
5 h. 45′		13	9	4	170
5 h. 45′ 20″	5 c.c. 15 °/o Alkohols.				
5 h. 45′	Allmähliches Sinken des Drückes. Leicht unregelmässiger Puls. Faux pas du cœur.				
5 h. 46′ 20″		7	5,5—6	1—2	160
5 h. 48′	Allmähliche Erholung. Versuch abgebrochen.	12	8	3,5	170

Versuch 10.

Kaninchen, 2250 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
4 h. 56′	Operation beendigt.				
5 h. 05′	Aortenligatur. Alle Reflexe erloschen.				
5 h. 08′		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 15″	Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohols.				
5 h. 08′ 21″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 27″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 33″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 41″		16,0	12,5	3	230
5 h. 08′ 56″	Versuch abgebrochen.	16,0	12,5	2,5—3	230

Versuch 17.

Kaninchen, 2250 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 40′	Operation beendigt. Nach Ligatur sämmtlicher Hirnarterien Erlöschen der Reflexe.				
11 h. 45′		15	12	3	130
11 h. 45′ 30″	Injektion von 2 c.c. 20 % Alkohols in 50 Sek.				
11 h. 45′ 36″		15	12	3	120
11 h. 45′ 55″		15	12	3	120
11 h. 46′ 15″	Ende der Injektion.	14	11	2,5	110
11 h. 46′ 47″		10	8	2	95
11 h. 47′ 27″	Erholung.	13	9	3	100
	Bleibt einige Zeit unverändert.				
	Versuch abgebrochen.				

Versuch 15.

Kaninchen, 2750 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
7 h. 30′	Operation beendigt.				
7 h. 33′	A. vertebralis ligiert. Reflexe verschwunden.				
7 h. 39′		15	12	3	180
7 h. 40′	Injektion von 5 c.c. 20 % Alkohols.				
7 h 40′ 09″	Mehrere faux pas du cœur.				
7 h. 40′ 10″		15	12	3	160
7 h. 40′ 54″	Ende der Injektion	14	11	3	160
7 h. 41′ 34″	Kontinuierliches Sinken des Druckes	11	8	2,3	180
7 h. 52′	Tiefster Stand des Blutdrucks. Sinken desselben um 86 % des Anfangsmaximaldrucks. Beginn der Erholung.	2	1,5	0,5	170
8 h. 01′	Der Druck ist nur noch um 40 % gegen den Anfangsdruck vermindert. Die Temperatur in des Brusthöhle des Tieres beträgt nur noch 25°C.	9	7	2	170
	Versuch abgebrochen.				

Versuch 9.

Kaninchen, 2150 gr.

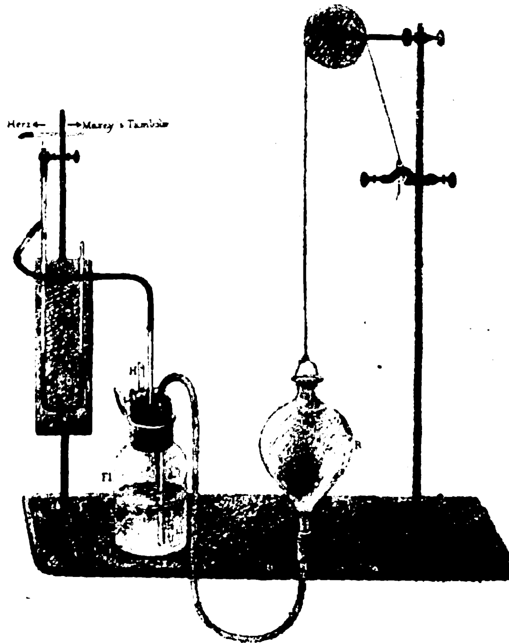
Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 05′	Operation beendigt.				
11 h. 12′	Nach Unterbindung der Hirnarterien Reflexe erloschen	14	10	4	130
11 h. 21′	10 c.c. 20 % Alkohols in 70 Sekunden.				
11 h. 22′		13	9	4	130
11 h. 23′ 20″	Unter allmählicher Verlangsamung des Herzschlages, Verkleinerung der Pulshöhe und Sinken des Druckes bis zur Nullinie tritt der endliche Stillstand des Herzens ein.				

Die andere Methode, deren wir uns bedienten, um die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz zu studieren, war, wie oben schon gesagt, die LANGENDORFF's. Wir haben die von GOTTLIEB-MAGNUS angegebenen Verbesserungen der Methodik und deren Erfahrungen nicht ausser Acht gelassen und sie nach Möglichkeit verwertet. Im Anfang unserer Experimente hatten wir vielfach Misserfolge zu verzeichnen, entweder « flimmerte » das Herz gleich von Beginn an oder es tat dieses nach Einführung des von GOTTLIEB-MAGNUS empfohlenen Kautschukballons oder endlich es schlug überhaupt nicht. Das Flimmern des Herzens wird, wie wir beobachten konnten, oft dadurch hervorgerufen, dass bei der Isolierung des Herzens oder bei Einführung des Ballons die Vorhöfe zu stark verletzt werden. Um eine Verwundung des Herzens bei der Herausnahme desselben nach Möglichkeit zu vermeiden, haben wir immer das Herz zusammen mit den Lungen dem Brustkorb entnommen, indem wir die durchschnittene Trachea als Handhabe benutzten, ein Verfahren, welches LANGENDORFF nur für gewisse Fälle in Anwendung bringt. So gelingt es in der Tat, die Herzisolierung zu bewerkstelligen, ohne in Gefahr zu kommen, das Herz und besonders die Vorhöfe zu verletzen, ja fast ohne das Herz überhaupt berühren zu müssen. Wenn das Herz überhaupt nicht zu schlagen beginnt, so sind sicherlich die Kapillaren der A. coronaria durch Luftblasen versperrt. Manchmal, aber leider nur selten, kann man ein solches Herz noch retten, wenn man das Blut unter hohem Druck in die Aorta einströmen lässt, um so die Luft durch die Kapillaren durchzupressen. Man muss also ängstlich vermeiden, Luft in die Aorta gelangen zu lassen, worauf auch schon LANGENDORFF besonders aufmerksam gemacht hat. Man tut dies am besten, indem man die eingebundene Herzkanüle schon vor der Befestigung an den Dreiweghahn, welcher die Umschaltung der alkoholfreien auf alkoholhaltige Blutlösung vermittelt, mit Flüssigkeit füllt. In den weitaus meisten Fällen haben wir zur Durchströmung des Herzens eine Mischung von defibriniertem Blut und LANGENDORFF-RINGER-HUET'scher Lösung angewandt. Das Blut hierzu wurde nach der Vorschrift LANGENDORFF's und GOTTLIEB MAGNUS' von dem Tiere selbst gewonnen. Nur in einigen Fällen kam die LANGENDORFF-RINGER-HUET'sche Lösung ohne Zusatz von Blut zur Verwendung.

Nach dem Vorgange GOTTLIEB-MAGNUS' haben auch wir isotonische und isometrische Kurven vom Herzen aufzeichnen lassen, um ein vollständigeres Bild der Alkoholwirkung auf das isolierte Warmblüterherz zu bekommen, das Herz also unter den Bedingungen arbeiten lassen, welche in vivo möglich sind. Zur Registrierung der Herzkontraktionen wandten

auch wir einen Kautschukballon an, welcher in den linken Ventrikel eingeführt wird und durch Bleiröhren mit den Registrierapparaten in Verbindung steht.

Um isotonische Kontraktionen des Herzens zu erhalten, haben GOTLLIEB und MAGNUS den Bellows-Recorder von BRODIE (37), und einen eigens dazu konstruierten Gasometer benutzt, den ersteren, um bei niedrigem, den letzteren, um bei hohem Innendruck des Ballons und damit des Herzens, Registrierung der Herzkontraktionen zu erhalten. Wir haben eine einfachere Methode bei unseren Versuchen angewandt. Als Registrierapparat diente ein MAREY's Tambour, welcher mit einer ziemlich festen, aber sehr ausdehnungsfähigen Kautschukmembran überspannt war. Zwischen der in das Herz eingeführten Herzsonde und dem MAREY's Tambour war mittels zweier T Röhren ein Quecksilbermanometer M und eine Druckflasche Fl eingeschaltet, deren Einrichtung aus der folgende Skizze zu ersehen ist.



Durch Heben und Senken des Wasserreservoirs R konnten wir dem Kautschukballon einen willkürlichen Innendruck verleihen, welchen wir an dem eingeschalteten Quecksilbermanometer messen und ablesen konnten. Machte nun das Herz, oder besser gesagt, der linke Ventrikel, eine Kontraktion, so wurde nunmehr die Luft aus dem Ballon in das

Röhrensystem zur MAREY'schen Trommel, zum Quecksilbermanometer und, was das Wichtigste ist, auch zu der grossen Flasche Fl hingetrieben. Diese Luftmenge, welche den Ventrikelinhalt repräsentiert und beim Katzenherzen ungefähr 4 c.c. betragen mag — 1/800 des Körpergewichts, s. MUNK (38) —, verteilte sich nunmehr auf die grosse Quantität von Luft in dem Röhrensystem und in der Flasche Fl, welche einen Inhalt von 500 c.c. hatte und nur zur Hälfte ungefähr mit Wasser gefüllt war. Der Druck in dem ganzen System änderte sich nun durch eine Ventrikelsystole kaum um ein mm. Quecksilber, was wir am Manometer konstatieren konnten; d. h. das Herz arbeitete auch bei seiner Kontraktion unter demselben ihm anfangs erteilten Innendruck, also unter isotonischen Bedingungen. Anders ausgedrückt, der Ventrikel konnte sein gesammtes Luftquantum exprimieren, ohne Widerstand zu finden (höchstens 1 mm. Hg.) Die so erhaltenen Kontraktionen sind fast reine Volumen-Aenderungen des Ventrikels, ohne grössere, in die Wagschale fallende Druckschwankungen. Wenn sich die Luftmenge im Kautschukballon auf eine zu grosse Luftquantität in Fl verteilte, so war es möglich, dass man gar keinen Ausschlag an der MAREY'schen Trommel bekam. Durch Oeffnung des Hahnes H, an dem dritten Glasrohr der Flasche Fl konnte man es bewerkstelligen, dass nunmehr jeweils so viel Flüssigkeit aus dem Wasserreservoirs R nach Fl strömte und das Luftquantum so weit beschränkt wurde, bis der Schreibhebel an der MAREY'schen Trommel deutliche Ausschläge zeigte, das Manometer aber kaum Druckschwankungen registrierte. Mit Hilfe dieses Apparates war es möglich, isotonische Kurven mit einem Innendruck von 4 bis 80 mm. Hg aufzunehmen. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, wurde die Registrierung auf dem Wege der Lufttransmission bewerkstelligt.

Im Gegensatz hierzu bedienten wir uns, um isometrische Kurven zu erhalten, nicht der Lufttransmission, wie es GOTTLIEB und MAGNUS taten, weil mit Hilfe dieser Methodik keine reinen isometrischen Zuckungen möglich sind. Bei der grossen Kompressibilität der Luft, besonders bei niedrigem Druck im Kautschukballon, bewirkt das Herz bei seiner Kontraktion nicht allein eine Druckänderung in dem verhältnissmässig langen Röhrensystem bis zum Registrierapparat, sondern erfährt auch eine Form- und Volumenänderung des Ventrikels. Wir füllten daher zur Aufnahme isometrischer Kurven, das ganze Röhrensystem einschliesslich des Kautschuckballons und des Registrierapparates mit luftblasenfreiem Wasser und benutzten zur Registrierung das GAD'sche Manometer. So gelang es uns in der Tat, wirkliche isometrische Kurven zu erhalten, soweit dies möglich erscheint.

Kurve IV.



LANGENDORFF'sches Herzpräparat (Katze).

Isotonische Kurve: Durchströmung mit 0,5 % Alkohol-Blutlösung.

1. Normal. 2. 2 Min. nach Beginn der Alkoholzufuhr. 3. 3 Min. nach Beendigung der Alkoholdurchströmung.

Zu unseren Versuchen, welche im übrigen nach der Methode GOTTLIEB-MAGNUS angestellt worden sind, haben wir sowohl Hunde- als auch Katzenherzen verwandt, ohne einen wesentlichen Unterschied in ihrem Verhalten gegenüber dem Aethylalkohol wahrnehmen zu können Die Versuche ergaben folgendes (1) :

0,3 % Alkohol-Blutlösungen lassen das Warmblüterherz im wesentlichen intakt, die Pulshöhe bleibt dieselbe, die Pulsfrequenz ändert sich ebenfalls nicht. Nur in einem Falle konnten wir während der Alkoholdarreichung eine geringe Frequenzzunahme von 19 auf 21 Pulsen in 10 Sekunden bemerken, welche nach Durchleitung der alkoholfreien Blutlösung wieder verschwand.

0,4 % Alkohol-Blutlösungen brachten aber schon einen schädigenden Effekt hervor. Die Pulsfrequenz nahm zwar noch nicht ab, dagegen sank die Pulshöhe schon recht merkbar.

0,5 % Alkohol-Blutlösungen hatten ungefähr dieselbe Wirkung, was die Pulshöhe anlangt, aber ausserdem war auch immer die Schlagfolge des Herzens verlangsamt, in einem Falle sank sie von 31 auf 24 in 10 Sekunden, um sich sofort wieder auf die alte Höhe zu erheben, nachdem die Umschaltung auf alkoholfreie Nährflüssigkeit vorgenommen war. (Kurve IV.)

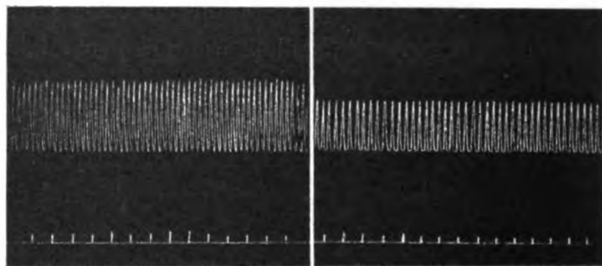
1 % Lösungen haben natürlich einen noch erheblicheren schädigenden Einfluss auf die Herztätigkeit, sowohl was die Pulshöhe als auch die Frequenz anlangt. Wenn aber auch z B. die Pulshöhe von 10 auf 6 mm. bei dieser Konzentration herabging, so schlug doch das Herz immer noch recht kräftig und im allgemeinen auch regelmässig weiter. (Kurve V.)

Ueberhaupt konnte man konstatieren, dass die Konzentrationen von 0,4 bis 1 % einfach die Herztätigkeit einschränkten, das Herz erschlafftte vielleicht in der Diastole etwas weniger stark als vorher, und besonders die Systole wurde in ihrer Ausgiebigkeit kleiner, je nach Höhe der Konzentration an Alkohol mehr oder weniger. Wenn es zu sagen erlaubt ist, die Herztätigkeit wurde durch den Alkohol gewissermassen auf ein niedrigeres Niveau eingestellt.

---

(1) Die Dosen, welche hier angegeben sind, beziehen sich auf ziemlich verdünnte Blutlösung mit modifizierter RINGER'scher Lösung. Ueber die Dosen in unverdünntem Blut, s. Anhang dieser Arbeit.

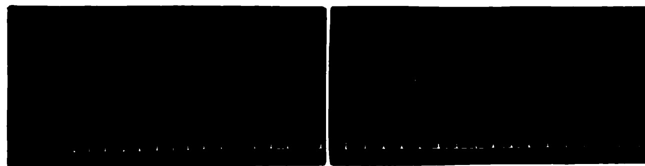
Kurve V.



LANGENDORFF'sches Herzpräparat. Katzenherz.
Isotonische Kurve. Durchströmung mit 1 % Alkohol-Blutlösung.
1. Normal. 2. 8 Min. nach Beginn der Alkoholdurchströmung.

Ausserdem konnten wir wahrnehmen, dass der schädigende Einfluss des Alkohols stärker hervortrat, wenn der Anfangsdruck ein höherer war. Dagegen konnten wir nicht die Beobachtung machen, dass 0,3 % Alkohol-Blutlösungen bei hohem Innendruck schon einen schädigenden Einfluss ausgeübt hätten, und geringere Konzentrationen als 2 % den Tod veranlasst hätten. Unregelmässigkeit der Herzkontraktionen trat wohl manchmal auf, doch dürfen wir dieselbe kaum auf Alkoholwirkung zurückführen, da sie in den meisten Versuchen nicht zu bemerken war. Die schädigende Wirkung des Alkohols setzte allmählich ein, bildete sich nach mehreren Sekunden zur vollen Höhe aus, und blieb nunmehr auf diesem Niveau stehen (1).

Kurve VI.



Isoliertes Katzenherz nach LANGENDORFF. Isometrische Kurve. 1 % Alkohol-Blutlösung.
1. Normal. 2. 2 Min. nach Beginn der Alkoholzufuhr.

(1) Es soll hierbei erwähnt werden, dass man öfters nach der Umschaltung auf ein anderes Blutreservoir im GOTTLIEB-MAGNUS'schen Apparat eine Vermehrung der Pulsgrösse bemerken kann, welche man jedoch nicht auf Alkoholwirkung beziehen darf. Sie kommt dadurch zu stande, dass bei einem gewissen Ausströmungsdruck des Blutes aus dem Reservoir der Druck auf der Seite, welche mit dem Herzen in Verbindung

Dieses Verhalten der Alkoholwirkung tritt sowohl auf den isotonischen wie den isometrischen Kurven hervor, mit anderen Worten: durch dieselben Konzentrationen der Alkoholblutlösungen werden in demselben Umfang die normalen Druck- und Volumensänderungen des Herzens modifiziert.

Die Betrachtung der isotonischen und isometrischen Kurven lässt auch einen hinreichend genauen Schluss auf die Verminderung der *Herzarbeit* unter Alkoholeinwirkung zu, und aus diesem Grunde haben wir keine besonderen Experimente in dieser Hinsicht angestellt, wiewohl unsere Versuche keinen zahlenmässigen Ausdruck für die Veränderung der Herzarbeit darbieten.

Des weiteren ist dann die tötliche Dosis ermittelt worden, d. h. der Prozentgehalt der Blutlösungen an Alkohol, welcher nach kürzerer oder längerer Zeit einen Stillstand des Herzens eintreten lässt. In Uebereinstimmung mit Botscharov, aber im Gegensatz zu Loeb, welcher angiebt, dass das Herz noch bei 2 % Alkoholgehalt des Blutes kräftig schlage, haben wir gefunden, dass diese Konzentrationen schon nach 10 Minuten langer Durchströmung des Herzens diastolischen Herzstillstand hervorrufen (1). Aber selbst dann ist es immer möglich, das Herz wieder zum regelmässigen Schlagen zu bringen, wenn man alkoholfreie Blutlösung durchströmen lässt. Eine vollkommene Erholung findet jedoch dann nicht mehr statt.

Bei niedrigeren Konzentrationen tritt dagegen immer eine vollkommene Reparation des Herzens ein, welche sogar auffallend schnell nach Durchströmung mit alkoholfreiem Blut zu bemerken ist (Kurve 4). Man kann sich diese schnelle Erholung auf Grund unserer heutigen Kenntnisse vorläufig in der Weise erklären, dass der Alkohol zu der Muskelsubstanz

---

steht, sich vermindert, da das Blut ja aus der V. coronaria ausströmen kann, während das Blut auf der anderen Seite, welches am Abfliessen durch den Dreiweghahn gehindert wird, in seiner ganzen Ausdehnung bis zum Hahn unter dem Ausströmungsdruck der Sauerstoffbombe steht. Wird nun der Dreiweghahn plötzlich und schnell umgeschaltet, so strömt im Anfang das Blut unter einem höheren Druck in das Herz ein als vorher. Und Schirrmacher (39) hat nachgewiesen, dass Erhöhung des Durchblutungsdruckes die Pulsgrösse steigert.

(1) Es soll hierbei ein abweichendes Versuchsergebnis nicht verschwiegen werden, nämlich dass wir in zwei unserer Versuche keinen diastolischen, sondern einen mehr systolischen Herzstillstand beobachtet konnten. Nach Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung begann das Herz wieder zu schlagen, indem sich die Diastolen von Neuem ausbildeten. Wie dieses Phänomen zu erklären ist, kann nicht gesagt werden.

Natürlich gilt dies nur für verdünnte Blutlösungen, über die Alkoholdosen im unverdünnten Blut, s. Anhang, S. 375.

nur in eine lockere, sehr wenig stabile Beziehung tritt, (gleichgültig ob diese chemischer oder physikalischer Natur ist), ohne eine eigentliche Alteration des Muskelparenchyms zu verursachen. Dieses Verhalten ermöglicht es dann, dass die alkoholfreie Blutlösung die geringe Menge Alkohols, welche in die Muskelsubstanz eingedrungen ist, mit grosser Leichtigkeit wieder verjagt. Der Alkohol scheint auch in der Tat nur eine geringe Verwandtschaft zu der Muskelzelle zu besitzen, wenigstens geht das aus den Arbeiten verschiedener Autoren hervor, unter anderen in neuester Zeit aus der eines russischen (40) welcher die Alkoholmengen in den Organen der Versuchstiere bestimmte, die einige Zeit nach der Alkoholdarreichung getötet worden waren. In der Muskelsubstanz wurde nur ein kleiner Bruchteil des eingegebenen Alkohols wiedergefunden, während der Hauptanteil im Gehirn und in zweiter Linie in der Leber enthalten war. Diese Resultate stimmen auch sehr gut mit dem Versuchen MEYERS (41) über die Alkoholnarkose überein.

Es entsteht nun die berechtigte Frage, ob die Versuche am isolierten Warmblüterherzen nach der Methode von BOCK-HERING und der von LANGENDORFF übereinstimmende Resultate gegeben haben.

Wir haben gesehen, dass im BOCK'schen Versuch 2 c.c. 10 °/₀ Alkohols, also 0,2 gr. reinen Alkohols, eine Schädigung hervorgerufen haben. Man kann nun annehmen, dass bei dieser Versuchsanordnung 25 c.c. Blut in dem Herz-Lungenkreislauf vorhanden sind, und zwar auf Grund folgender Berechnung : Durchschnittlich 1/14 des Gesammtblutes befindet sich nach HEGER und SPEHL (42) in den Lungen, d. h. bei einem 2500 gr. schweren Kaninchen zirka 10 c.c.; in jedem Ventrikel 1/800 des Körpergewichts oder ungefähr 6,5 c.c. in beiden Herzkammern zusammen(1); rechnen wir noch schätzungsweise 3,5 c.c. zirkulierenden Blutes in den Vorhöfen und dem Anfangsteil der Vv. cavae, sowie 5 c.c. im Anfangsteile der Aorta, den beiden Karotiden und dem BOCK'schen Widerstandsapparat hinzu, so erhalten wir die obengenannte Zahl. Dies würde also einen Prozentgehalt des Blutes von ungefähr 0,8 °/₀ Alkohol ausmachen. In den LANGENDORFF'schen Versuchen aber haben wir 0,4 °/₀ Alkoholgehalt des Blutes als minimal schädliche Dosis gefunden. Für die minimal tötliche Dosis zeigen sich ähnliche Differenzen, 4 °/₀ bei der BOCK'schen, 2 °/₀ bei der LANGENDORFF'schen Methode.

---

(1) Nach eine neueren Arbeit von PLUMIER : *La circulation pulmonaire chez le chien.* (Archives internat. de Physiolog. Bd. I, S. 176), enthalten Herz und Lungen zusammen 1/7 des Gesammtblutes, in unserem Falle also auch nach dieser Berechnung ungefähr 25 cc.

Diese beiden Versuchsergebnisse scheinen sich also zu widersprechen. In Wirklichkeit aber, können sie sehr gut mit einander in Einklang gebracht werden, wenn man die verschiedene Art der Einverleibung des Alkohols, die grosse Schnelligkeit der Elimination des Giftes im Bock'schen Versuch und die Möglichkeit einer Fixation des Alkohols bei dem Durchgang durch den kleinen Kreislauf in Rechnung zieht (1). Wenn man die Alkoholmengen bestimmen würde, welche vom Herzen im Augenblick seines Stillstandes aufgenommen worden sind, so würde man wahrscheinlich in beiden Versuchsanordnungen zu denselben Resultaten gelangen.

Ausser der Frage, welche wir eben zu beantworten unternommen haben, drängte sich im Anschluss an unsere Versuche noch eine andere auf. Obwohl wir durch reinen Alkohol weder mit Hilfe der Bock'schen noch der Langendorff'schen Einrichtung eine exzitierende Wirkung des Alkohols aufs Herz nachweisen konnten, so war es a priori nicht ausgeschlossen, eine solche vielleicht unter dem Einfluss alkoholhaltiger Getränke zu erhalten. In einigen, allerdings nur wenigen Versuchen, konnten wir indes konstatieren, dass weder Branntwein in Form des hier Genièvre benannten Schnapses, noch Wein eine Steigerung der Tätigkeit des isolierten Herzens hervorzubringen im stande sind, fast schien es sogar als ob der Alkohol in dieser Form stärkere toxische Eigenschaften auf das Herz entwickele als in reinem Zustande.

Protokollbeispiele der Versuche am isolierten Herzen nach der Methode Langendorff's.

I. — ISOTONISCHE KURVEN.

Versuch 22.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 9 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,8°C.
Temp. der das Herz umgebenden Luft : 38,5°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 20'	Beginn mit alkoholfreier Blutlösung.	4	19 in 10 Sekunden.
5 h. 23'	Durchströmung mit 0,3 °/o Alkohol-Blutlösung.	4	19 » » »
5 h. 26'		4	21 » » »
5 h. 27'	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.		
5 h. 29'		4	20 » » »

Versuch abgebrochen (nach weiteren 10 Minuten).

(1) s. darüber auch Anhang.

Versuch 30.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck in Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 35 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,6°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 39,7° C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 36′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	7,5	12 in 10 Sekunden.
5 h. 40′	Durchströmung mit 0,3 % Alkohol-Blutlösung		
5 h. 41′		7,5	12 » » »
5 h 42′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.	7,5	12 » » »

Mehrmalige Umschaltung auf alkoholhaltige Blutlösung ergiebt dieselben Resultate. Versuch schliesslich abgebrochen.

Versuch 35.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,4°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,6°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
11 h. 29′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung.		
11 h. 31′	Kommunikation mit der Druckflasche ist aus Zufall unterbrochen	23	21 in 11 Sekunden
11 h. 33′	Durchströmung mit 0,4 % Alkohol-Blutlösung	19	21 » » »
11 h. 39′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösung	23	21 » » »
11 h. 40′	Kommunikation mit der Druckflasche hergestellt	7	21 » » »
11 h. 40′ 20″ – 11 h. 50′	Durchströmung mit 0,4 % Alkohol-Blutlösung	5	21 » » »

Versuch 34.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 64 mm. Hg,
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 40,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
12 h. 24′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	9	26 in 10 Sekunden
12 h. 30′	Durchströmung mit 0,5 °/o Alkohol-Blutlösung.		
12 h. 32′		5	23 » » »
12 h. 34′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.	5	22 » » »
	Nunmehr vergrössert sich der Puls wieder, die Pulsfrequenz steigt, und beide erreichen die frühere Höhe.		
12 h. 36′	Versuch beendigt	9	26 » » »

Versuch 38.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 5 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 70 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
12 h. 14′	Beginn der Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	10	30 in 10 Sekunden.
12 h. 15′	Durchströmung mit 0,5 °/o Alkoholblutlösung		
12 h. 16′		8	24—25 » » »
12 h. 19′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutflüssigkeit.		
12 h. 21′		10	29 » » »
	s. Kurve IV.		

Mehrmalige Wiederholungen der Umschaltung ergeben dieselben Resultate.

Versuch 41.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 15 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 40 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,8°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,8°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
6 h. 29'	Durchströmung ohne Alkohol	10	35 in 10 Sekunden.
6 h. 34'	Durchströmung mit 1 °/o Alkohol-Blutlösung.		
6 h. 44'		7	27 » » »
6 h. 48'		7	27 » » »

Versuch abgebrochen.

Versuch 37.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 38 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,4°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 00'	Durchströmung mit alkoholfreier Blutflüssigkeit.		
5 h. 04'		14	14 in 10 Sekunden
5 h. 07'	Durchströmung mit 2 °/o Alkohol-Blutlösung.		
5 h. 08'		13	12 » » »
5 h. 09'	Kontinuierlicher Abfall der Pulshöhe	11—9	10 » » »
5 h. 11'		3	9 » » »
5 h. 12'	Diastolischer Herzstillstand	0	0 » » »
5 h. 13'	Umschaltung auf alkoholfreie Blutflüssigkeit.		
5 h. 22'		4	10 » » »

Versuch abgebrochen.

II. — ISOMETRISCHE KURVEN.

Versuch 45.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 35 mm. Hg.
Ausströmungsdruck der Blutlösung : 49 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,6°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 39,3°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
10 h. 29'	Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung.		
10 h. 30'		9	26 in 10 Sekunden.
10 h. 31'	Durchströmung mit 0,6 °/o Alkohol-Blutlösung	7	26 » » »
10 h. 35'		7	23 » » »
10 h. 54'		7	23 » » »

Versuch abgebrochen.

Versuch 47.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 38 mm. Hg.
Ausströmungsdruck der Blutlösung : 40 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,3°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,3°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm:	Frequenz der Herzschläge
12 h.	Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	10	21 in 10 Sekunden.
12 h. 03'	Durchströmung mit 1 °/o Alkohol-Blutlösung	6,5	17 » » »
12 h. 08'		2	15 » » »
12 h. 12'	Diastolischer Herzstillstand.		

II. Indirekte Wirkung des Alkohols auf das Herz.

(Einfluss auf die Vasomotion und das Herznervensystem.)

LANGENDORFF und seine Schüler haben gezeigt, einen wie grossen Einfluss die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kranzgefässen des Herzens, seine Durchblutung also, auf die Tätigkeit desselben ausübt.

SCHIRRMACHER (39) konstatiert auf Grund seiner Versuche die Tatsache, dass die Steigerung des Druckes, unter welchem das Blut in die A. coronaria einströmt, eine Vergrösserung der Kontraktion oder was dasselbe ist, eine « Verstärkung der Herztätigkeit zur Folge hat », während die Schlagfolge des Herzens nur in geringem Grade beeinflusst wird.

Aus dieser Tatsache ergiebt sich ohne weiteres, dass Substanzen, welche einen pharmakodynamischen Effekt auf die Vasomotion ausüben, damit auch indirekt die Herztätigkeit in Mitleidenschaft ziehen. Steigt oder sinkt durch ein solches Agens der Druck im Aortensystem, so vergrössert oder vermindert sich auch der Druck in den Kranzgefässen und zu gleicher Zeit das Mass der Herztätigkeit, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die Lichtung der Koronargefässe unter dem Einfluss dieses Agens keine Veränderung erleidet. Nach den Versuchen von LOEB bleiben aber in der Tat die Kranzgefässe, wenigstens des isolierten Herzens, vom Alkohol unbeeinflusst.

Aus diesen Gründen war es deshalb wichtig zu untersuchen, welchen Einfluss der Alkohol auf den Kontraktionszustand der Gefässe oder, was dasselbe ist, den Druck im Aortensystem ausübt, weil dadurch eben indirekt auch die Herztätigkeit Veränderungen erleidet.

Aus der Litteratur, welche wir im Anfang unserer Arbeit erwähnt haben, ergiebt sich auch, dass für gewöhnlich im Beginn der Alkoholwirkung eine Steigerung des Aortendrucks durch Reizung des vasomotorischen Zentrums angenommen wird, und dass weiterhin bei höheren Dosen eine Blutdrucksenkung durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums zu stande kommen soll. Die Arbeiten, welche sich mit diesem Gegenstande befassen, hier ausführlich zu zitieren, dürfte unnötig erscheinen. Während z. B. BINZ (16) anzunehmen scheint, dass eine Reizung des vasomotorischen Zentrums statthat, eine Ansicht, der sich die Mehrzahl der Autoren anschliesst, glaubt SCHMIEDEBERG (17) auf Grund der Arbeiten von VON DER MÜHLL und JAQUET (43), dass eine Steigerung des Aortendrucks durch Exzitation des vasomotorischen Zentrums noch nicht erwiesen sei.

Dieser Zwiespalt der Ansichten stellte uns auch hier vor die Notwendigkeit, durch wiederholte Tierversuche, eigne Anschauungen von der Alkoholwirkung auf die Vasomotion zu gewinnen.

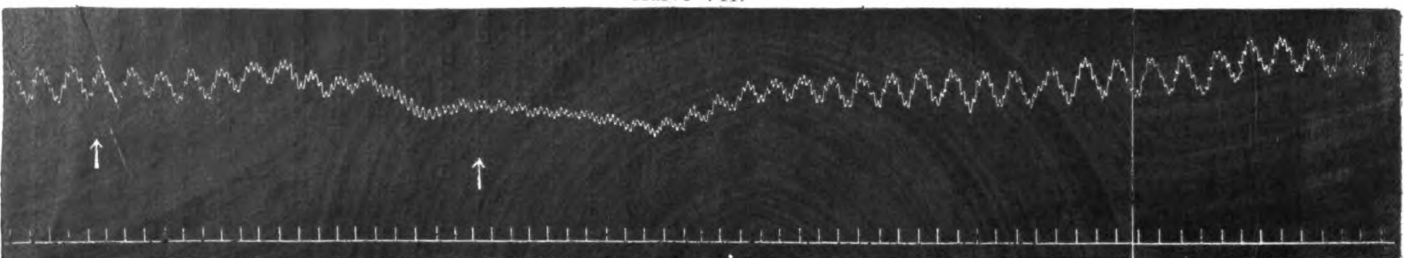
Unsere Versuche befassten sich zunächst damit, durch Blutdruckmessungen den allgemeinen Einfluss des Alkohols auf den Aortendruck des intakten Tieres zu studieren und dann die gewonnenen Resultate durch weitere Experimente zu analysieren. In diesen Versuchsreihen, welche wir

an Hunden und Kaninchen anstellten, kamen aus schon gelegentlich der Bock'schen Versuche erwähnten Gründen 20 % Alkohollösungen zur Verwendung und zwar in Mengen, welche bereits deutliche Erscheinungen am Gefässystem hervorriefen, aber noch nicht als schwer toxische bezeichnet werden dürfen. Die Einverleibung des Alkohols geschah auf dem Wege der intravenösen Injektion, gewöhnlich in die V. jugularis, in einigen Fällen in die V. cruralis und ferner mittels der Magensonde durch Einführung in den Magen. Letztere Versuchsreihe soll aber nicht berücksichtigt werden, da sie nur schwer zu deutende Resultate giebt. Offenbar tritt bei Einführung des Alkohols in den Magen von *Tieren* eine Reizung der Magenschleimhaut auf, deren Folgen sich nicht hätten übersehen lassen. In mehreren Versuchen, welche wir zu einem anderen Zweck ausführten, konnten wir auch in der Tat konstatieren, dass schon 50 c.c. 20 % Alkohols an drei aufeinander folgenden Tagen in den Magen hungernder Kaninchen gebracht eine akute Gastritis mit Blutextravasaten in der Schleimhaut verursachten. Aehnliche Gründe bestimmten uns auch, von subkutanen Injektionen Abstand zu nehmen, weil hier ebenfalls Reflexwirkungen durch Reizung zentripetaler Nerven die Versuchsresultate getrübt hätten.

Die bei diesen Experimenten erzielten Ergebnisse, deren Details aus den beigegebenen Protokollbeispielen hervorgehen, sind etwa folgende :

Schon bei Dosen von 3 und 5 c.c. trat bei langsamer Injektion gewöhnlich folgendes Verhalten des Blutdruckes in Erscheinung. Wenige Sekunden nach Beginn der Injektion geht der Druck um ein weniges in die Höhe, wobei die Atemschwankungen des Blutdrucks kleiner werden; gegen Ende der Injektion verlieren sich diese ganz, der Aortendruck zeigt eine recht beträchtliche Senkung (um ungefähr 12 %) und gleichzeitig nimmt auch die Pulszahl um zirka 10 % ab. Bald aber steigt der Druck wieder an, die Pulszahl erreicht von neuem ihre frühere Höhe, und die Atemschwankungen des Blutdrucks sind nunmehr wieder deutlich ausgeprägt. Der Aortendruck indessen hat nicht nur seine frühere Höhe zurückgewonnen, sondern er hat sogar das ehemalige Niveau um durchschnittlich 8 % überschritten. Diese Drucksteigerung hält ungefähr 3—5 Minuten an; nach dieser Zeit fällt er wieder auf die frühere Höhe herab. Die beigefügte Kurve VII giebt diese Druckänderungen deutlich wieder Dass dieselben nicht auf die Injektion selbst und die Einführung einer gewissen Flüssigkeitsmenge in den Kreislauf zurückzuführen sind, haben wir oftmals konstatieren können, indem wir bei derselben Injektionsdauer Ringer'sche Lösung in die Vene injizierten, ohne eine Aenderung des Blutdrucks oder des Pulses wahrnehmen zu können.

Kurve VII.



Blutdruckversuch. BOEHM'sches Quecksilbermanometer. 5 c.c. Alkohol 20 %.
Die Abszisse liegt in Wirklichkeit 36 mm. tiefer. Zeit in Sekunden.

a. I. **Stadium : geringe Steigerung.**

b. II. **Stadium : Blutdrucksenkung,** Verlangsamung der Pulsfolge, **Verschwinden der Atemschwankungen.**

c. III. **Stadium : Erneute Steigerung** des Aortendrucks um 8 % über die Norm.

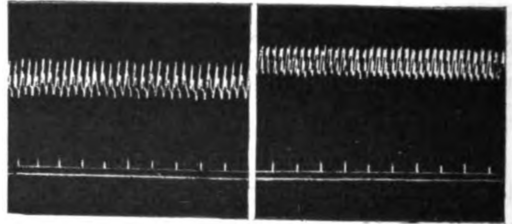
Wie sind nun die durch Alkohol hervorgerufenen Bewegungen des Aortendruckes und die Modifikationen des Pulses zu erklären oder, präziser ausgedrückt, in welchem Masse sind die drei Hauptfaktoren, welche den Blutdruck bedingen, Schlagvolumen des Herzens, Schlagfolge desselben und Kontraktionszustand der Gefässe an diesen Druckänderungen beteiligt?

Wenn wir uns zunächst das zweite Stadium der Alkoholwirkung fortdenken, so sehen wir eine Blutdrucksteigerung, welche mit Sicherheit, wie unsere Versuche am isolierten Warmblüterherzen im ersten Teile unserer Arbeit zeigen, nicht vom Herzen an sich hervorgerufen werden. Aus den Blutdruckversuchen selbst wissen wir, dass die Schlagfolge des Herzens zur Zeit der Blutdrucksteigerung nicht vermehrt ist. Somit sind wir gezwungen, den dritten Faktor für die Steigerung im Aortensystem verantwortlich zu machen, den Kontraktionszustand der Arterien, welche sich unter Alkoholwirkung verengert haben müssen.

Da wir durch weitere Versuche feststellen konnten, dass der Alkohol selbst in viel höheren Dosen als den hier gebrauchten, das vasomotorische Zentrum nicht vollkommen paralysiert, sondern dieses sogar während der *Alkoholnarkose* noch reaktionsfähig bleibt, so war eine vorhergehende Erregung des vasomotorischen Zentrums als Ursache der Blutdrucksteigerung a priori nicht auszuschliessen. Mit dieser Annahme durften wir uns aber nicht ohne weiteres begnügen, sondern mussten auch an eine mehr periphere Aktion des Alkohols denken. Um diese Frage zu untersuchen, schalteten wir zunächst den Einfluss des vasomorischen Zentrums aus, und zwar erreichten wir dieses Ziel, indem wir einerseits sämmtliche Hirnarterien unterbanden und in anderen Versuchen das Rückenmark durchschnitten. Um das Herz bei der Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien mit Sicherheit längere Zeit schlagen lassen zu können, bedienten wir uns der Bock'schen Methode der Herzisolierung, selbstverständlich jedoch ohne Unterbindung der Aorta descendens. Auf diese Weise gelang es uns in der Tat, das Tier unter vollkommener Ausschaltung des Hirns und des verlängerten Markes für unsere Versuche zu benutzen. Diese Methode scheint auch noch den Vorzug vor der Durchschneidung des Rückenmarks zu verdienen, weil sie das Ziel ohne eigentliche Verletzung der genannten Teile des Nervensytems erreicht. Ein Nachteil besteht allerdings darin, dass sie komplizierter als die einfache Durchschneidung des Rückenmarks ist.

In beiden Versuchsanordnungen tritt unter Alkoholeinwirkung eine erhebliche Steigerung des Blutdrucks um ungefähr 20 % auf, wie beifolgende Kurve VIII deutlich zeigt.

Kurve VIII.



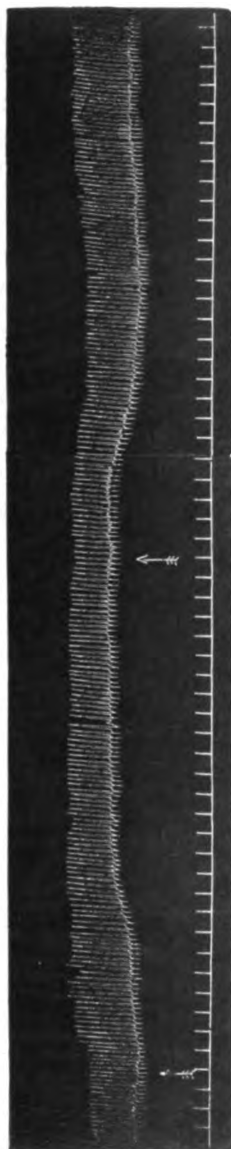
Ausschaltung des Hirns und des verlängerten Marks durch Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien. (GAD'sches Manometer). Blutdrucksteigerung 20 %.

a. Normal. *b.* 1 1/2 Min. nach Beendigung der Injektions von 10 c.c. 20 % Alkohols.

War nunmehr im einfachen Blutdruckversuch am intakten Tiere eine Steigerung des Aortendrucks um durchschnittlich 8 % zu konstatieren, so betrug sie hier 20 % und mehr. Sie war sogar so überraschend gross, dass sich uns die Annahme aufdrängte, es sei gleichzeitig durch Fortfall des vasomotorischen Zentrums ein inhibitiver Mechanismus ausgeschaltet worden, etwa derart, dass nach Unterdrückung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata die vasomotorischen Unterzentren im Rückenmark in volle Tätigkeit getreten seien, und diese wären es denn, welche durch Alkohol gereizt eine erhöhte Gefässkonstriktion hervorriefen. Diese Annahme aber mussten wir ebenfalls als nicht begründet fallen lassen, weil wir diese Blutdrucksteigerung auch nach Durchschneidung und gleichzeitiger *Zerstörung* des Rückenmarks erhielten (Kurve IX).

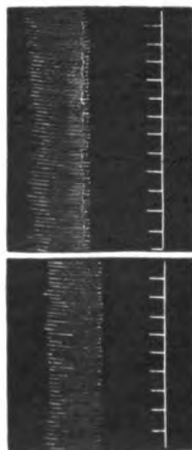
Jetzt blieben nur noch zwei Möglichkeiten übrig, welche die Blutdrucksteigerung unter Alkoholeinfluss erklären konnten Einmal konnten die Gefässe selbst die Angriffsstelle des Alkohols bilden und hier eine lokale Gefässkontraktion hervorgerufen werden, oder Ganglienzellen und Ganglienzellenhaufen des weitverzweigten sympathischen Geflechts des Abdomens, Splanchnikusgebiet, waren die Urheber der gesehenen Vaso konstriktion. Den Einfluss auf die sympathischen Ganglienzellen dieses Nervengebietes zu studieren, ist vorderhand mangels einer geeigneten Methode noch nicht möglich, desto leichter ist es dagegen, einen etwaigen direkten lokalen Einfluss des Alkohols auf die Gefässe durch Durchblutungsversuche an isolierten, überlebenden Organen zu erhalten. Wir wählten dazu die Nieren und die hintere Extremität von Kaninchen. Die in dieser

Kurve IX.



1. Zerstörung des Rückenmarks. Blutdrucksteigerung um 19 % auf 6 c.c. Alkohol 20 %.

Kurve IX.



2. Aus demselben Versuch : *a.* vor der Injektion ; *b.* 3 Min. nach der Injektion.
GAD'sches Manometer. Zeit in Sekunden.

Richtung unternommenen Versuchen ergaben in Uebereinstimmung mit denen KOBERTS (44) und auch LOEBS, dass dem Alkohol keine direkte lokale Wirkung auf die Gefässe eignet, weder in dem einen noch dem anderen Sinne. Zu unseren diesbezüglichen Versuchen benutzten wir den GOTTLIEB-MAGNUS'schen Apparat, indem wir den Dreiweghahn, welcher die Umschaltung von einem auf das andere « Blut-Reservoir » mit der alkoholhaltigen Nährflüssigkeit vermittelt, mit einer in die A. renalis eingebundenen Kanüle verbanden. Das aus der V. renalis ausströmende Blut fingen wir mittels eines Trichters in einem Messzylinder auf, und konnten so die in einer bestimmten Zeit ausströmende Flüssigkeitsmenge abmessen. Wenn man, wie dies JACOBJ (45), bei seinem « Hämatisator » genannten Apparat ausführte, den Herzschlag nachachmen will, so kann man dies in einfacher Weise auch bei der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Methode erreichen. Dazu genügt es, das in das Quecksilber eintauchende Glasrohr (Quecksilberventil) mit einem rotierenden Rade exzentrisch in Verbindung zu bringen. Dann wird dieses Rohr gleichmässig gehoben und gesenkt und damit auch der Druck des ausfliessenden Blutes ganz rythmisch gesteigert und vermindert. Wir konnten übrigens bei diesen Durchströmungsversuchen konstatieren, dass trotz gleichbleibendem Durchströmungsdruck und gleicher Temperatur mit der Zeit die Ausflussgeschwindigkeit abnimmt. Da wir LANGENDORFF-RINGER-HUET'sche Lösung zu unseren Versuchen verwandten, so kann dieses Phänomen wenigstens nicht *lediglich* als eine Folge der Durchströmung mit defibriniertem Blut aufgefasst werden eine Ansicht, welche erst kürzlich PFAFF und VEYNX-TYRODE (46) ausgesprochen haben.

Wenn wir noch einmal die im zweiten Teile der Arbeit gewonnenen Versuchsergebnisse zusammenfassen, so finden wir : der Alkohol verursacht bei Hund und Kaninchen in mittleren Gaben eine Blutdrucksteigerung von ungefähr 8 %; schaltet man die Möglichkeit einer zentralen Vasomotionserregung vollkommen aus, so zeigt sich eine Steigerung von durchschnittlich 20 %. Da der Alkohol in den bisher ausgeführten Experimenten auf die peripheren Gefässe selbst keinen vasokonstriktorischen Einfluss auszuüben vermag, so wird man zu der Annahme genötigt, den direkten oder indirekten Angriffspunkt für diese Wirkung des Alkohols auf ein Gebiet zwischen Rückenmark und periphere Gefässe zu verlegen. Dass dieses Gebiet höchst wahrscheinlich der Herrschaft des weitverzweigten sympatischen Geflechts des Abdomens mit seinen zahlreichen Ganglienzellen und Ganglienzellenhaufen untersteht, scheint eine plausible

Annahme zu sein. Ob andere Gefässbezirke als die des Abdomens der geschilderten vasokonstriktorischen Wirkung des Alkohols unterliegen, ist eine Frage, welcher wir auf folgendem Wege näher zu treten versucht haben :

Bei Kaninchen wurde die Aorta descendens nach dem Abgang der A subclavia sin. ligiert. Diese Tiere zeigen auf die Injektion von mittleren Dosen 20 % Alkohols immer nur eine Senkung des Blutdruckes und niemals eine Steigerung. Wir sind uns wohl bewusst, dass diese Versuche keine absolute Beweiskraft für die Ansicht haben, dass das Feld der vasomotorischen Tätigkeit des Alkohols ausschliesslich im Abdomen liege. Immerhin gewinnen unsere Schlussfolgerungen durch diese Versuche noch an Wahrscheinlichkeit.

Auf die Differenz in der Grösse der Blutdrucksteigerung beim intakten Tiere und solchen, bei welchen der Einfluss einer zentralbedingten Vasomotionserregung ausgeschaltet war, kommen wir später noch zurück, nachdem wir auch das zweite kurz dauernde Stadium der Alkoholwirkung, die Blutdrucksenkung betrachtet haben.

Aus dem vorher Gesagten geht zur Genüge hervor, dass die Schlussfolgerung einiger Autoren, welche glauben eine Blutdrucksteigerung nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums auf eine Steigerung der Herztätigkeit beziehen zu dürfen, nicht haltbar ist. Hascovec (8), z. B., tut dies. Aber schon die gänzlich verschiedene Art der Blutdruckerhöhung auf Alkohol nach Zerstörung des Rückenmarks, welche viel grösser ist als in seinen gewöhnlichen Blutdruckversuchen, hätte ihn darauf aufmerksam machen müssen, das hierbei noch etwas anderes im Spiele sei.

Seine Kurven, welche er seiner Arbeit beigegeben hat, sind uns auf diese Weise eine Bestätigung unserer Ansichten, da wir ähnliche Resultate bei grösster Vorsicht in der Technik bekommen haben (Kurve IX).

Wie die Senkung des Blutdrucks im zweiten Stadium der Alkoholwirkung zu erklären ist, können wir aus den Kurven VII—IX und folgender Tabelle ersehen, auf welcher die Blutdruckänderungen bei intaktem Tiere (A) und solchen mit ausgeschaltetem vasomotorischen Zentrum (B) verzeichnet sind.

TABELLE.

(A) Zeit.	Blutdruckveränderung.	Pulsveränderung.
10'' nach der Injektion.	+ 3,4 %	— 4 %
37'' » »	— 12,0 %	— 12 %
74'' » »	+ 8,4 %	— 0 %
150'' » »	+ 3,4 %	— »
210'' » »	+ 2,0 %	»
230'' » »	— 0,0 %	»

(B) Zeit.	Blutdruckveränderung.	Pulsveränderung.
6'' nach der Injektion.	+ 8,5 %	— 10 %
12'' » »	+ 3,5 %	— 14 %
28'' » »	+ 5,8 %	— 7 %
90'' » »	+ 19,0 %	— 0 %
158'' » »	+ 8,5 %	— 0 %
378'' » »	— 0,0 %	— 0 %

Während die Abnahme der Pulsfrequenz bei A und B nahezu gleich gross ist, zeigt die Senkung des Aortendruckes nach der Darreichung des Alkohols bedeutende Differenzen. Bei A tritt nach der anfänglichen Steigerung von 3,4 % eine kurzdauernde Senkung um 12 % ein, wohingegen bei B zwar auch eine geringe Senkung gegenüber der Anfangssteigerung bemerkbar ist, aber sie erreicht immer noch nicht einmal das Niveau des ursprünglichen Druckes. Die Unterschiede, welche uns zur Zeit der tiefsten Senkung entgegentreten, betragen, gleiche Alkoholdosen vorausgesetzt, (2,5 c.c. 20 % Alkohols pro Kilogramm Tier), ungefähr 15 %. (3 + 12 % = 15 %). Nun aber zeigt uns die Tabelle noch weiter, dass ein ähnlicher Unterschied auch zur Zeit der höchsten Erhebung des Blutdrucks besteht (10—12 %). Wir müssen annehmen, dass, wie schon oben gesagt, mit der Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums ein Faktor fortgefallen ist, welcher eine Blutdrucksenkung eintreten lässt. Daraus ergiebt sich, dass das vasomotorische Zentrum durch die dargereichten Alkoholgaben gelähmt oder paretisch wird, sodass dadurch beim intakten Tiere eine Blutdrucksenkung hervorgerufen werden würde.

Diese aber kann nur dann in Erscheinung treten, wenn sie nicht durch einen anderen Faktor kompensiert oder überkompensiert wird, und wird um so deutlicher, wenn sie durch einen anderen blutdrucksenkenden Einfluss eine Unterstützung erfährt. Das erste tritt ein, wenn der Alkohol seine vasokonstriktorische Tätigkeit auf die Gefässe des Abdomens ausübt, das letztere, wenn auch das Herz durch den Alkohol eine kleine, vorübergehende Schädigung erleidet, eine Tatsache, welche aus der Pulsverlangsamung ersichtlich wird. Anders ausgedrückt : Bei der durch Alkohol hervorgerufenen Blutdrucksteigerung (am intakten Tier) kämpfen ein blutdrucksteigernder Faktor (die Vasokonstriktion der Abdominalgefässe) und ein blutdrucksenkender (das vasomotorische Zentrum) gegen einander, wobei der erstere die Oberhand behält; bei der Blutdrucksenkung dagegen summieren sich zwei den Aortendruck vermindernde Faktoren. (Parese des vasomotorischen Zentrums und die geringe anfängliche Schädigung des Herzens durch Alkohol.)

Dass die Herzschädigung so schnell vorübergeht, erscheint dadurch verständlich, dass die geringen Alkoholmengen von 1—2 gr. in 20 % Lösung nur ganz kurze Zeit in hinreichender Konzentration im Blute zirkulieren, dann aber mit dem Gesammtblute gemischt sehr schnell aus demselben eliminiert werden. Schon die schnelle Erholungen im Bock'schen Versuche beweisen die Richtigkeit dieser Annahme. Wir konnten aber auch mittels einer Methode, welche von Heymans und seinen Schülern (47) ausgearbeitet wurde, den direkten Beweis erbringen, dass der Alkohol sich nur kurze Zeit im Blute aufhält und dann wahrscheinlich in den Geweben fixiert wird. Diese Methode ist kurz folgende :

Zwei Kaninchen, ein grosses und ein kleines (2 kilogr. und höchstens 1 1/2 kilogr.) sind auf Operationsbrettern fixiert. Am grösseren Tier präparirt man die V. jugularis und die A. carotis frei, am kleineren nur die V. jugularis ext. Die Karotis des grösseren und die Jugularis des kleineren Tiers werden durch in die Gefässe eingeführte Kanülen und einen Kautschukschlauch in Verbindung gebracht. Dieser Weg wird mit luftblasenfreier physiologischer Kochsalzlösung vollständig gefüllt. Nun injiziert man dem grösseren Tier in seine V. jugularis eine toxische Dosis von Alkohol, welche schon vollkommene Narkose hervorruft. Sobald die Alkoholwirkung einzutreten beginnt (etwa 2—5 Min. nach der Injektion), macht man dem kleineren Tiere einen Aderlass bis zum Auftreten von leichten Krämpfen und transfundiert unmittelbar nach dessen Beendigung das Blut des vergifteten grösseren Tieres in das Gefässystem des kleineren. Ist der Alkohol noch im Blute gewesen, so muss dasselbe die Erscheinungen

einer Intoxication zeigen, ist er aber schon aus dem Blute verschwunden, so treten keinerlei Erscheinungen einer Vergiftung auf. Zu demselben Ziele gelangt man auf umgekehrte Weise. Man vergiftet z. B. mit der tötlichen Dosis das kleinere Tier, macht ihm nach einer bestimmten Zeit einen Aderlass bis zum Auftreten von Krämpfen, durchspült sein Gefässsystem mit RINGER'scher Lösung und transfundiert nunmehr das Blut des grösseren, nicht vergifteten Tieres in das Gefässsystem des kleineren. Ist in diesem der Alkohol noch im Blute gewesen, so wird das Tier gerettet, ist derselbe dagegen schon festgelegt, so muss das Tier sterben.

Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben, dass der Alkohol schon nach 3 Minuten zum grössten Teile aus dem Blute verschwunden ist, sodass er nur noch einen geringen schädigenden Einfluss auszuüben im stande ist. Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Untersuchungen GRÉHANT's (48) überein, welcher mittels chemischer Analyse bereits nach 5 Minuten nur noch 1/8 des in 1 %-Lösung intravenöse injizierten Alkohols im Blute wiederfand. Dass der Alkohol höchst wahrscheinlich von den Substanzen des Nervengewebes aufgenommen wird, ist schon gelegentlich der Untersuchungen FRIEDMANN's erwähnt worden. (s. S. 19).

HASCOVEC (49) glaubt die Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung zum Teil wenigstens durch Vagusreizung erklären zu müssen. Aber weder in den Kurven, welche dieser Autor giebt, noch in unseren eignen haben wir je eine Andeutung von typischen Vaguspulsen bemerken können. Die von uns angestellten Versuche an Kaninchen und Hunden, deren Vagus durchschnitten war, oder die durch Atropin vom Vagustonus befreit waren, ergaben keine Bestätigung der HASCOVEC'schen Ansicht. Die Pulsverlangsamung betrug gleichviel bei intaktem Vagus oder nach seiner Ausschaltung durchschnittlich 10 %; eine Differenz zu Gunsten des einen oder des anderen Versuches konnte mit Sicherheit nicht beobachtet werden. Aber selbst in der tiefsten Alkoholnarkose bleibt der Vagus sowohl bei direkter als auch indirekter Reizung mit Ammoniak erregbar. Ebenso wenig wie auf den Hemmungsnerven des Herzens konnte ein Einfluss des Alkohols auf den Akzelerans mit Deutlichkeit festgestellt werden.

Im Eingang des zweiten Teiles unserer Arbeit haben wir auseinander gesetzt, welchen Einfluss der jeweilige Kontraktionszustand der Gefässe auf das Herz auszuüben vermag, vorausgesetzt, dass die Koronargefässe ihr Lumen nicht verändern Dass der Alkohol diese Voraussetzung am *isolierten* Herzen nicht umwirft, hat LOEB gezeigt; und nach unseren Versuchen kommt demselben wohl eine Wirkung auf die Gefässe des

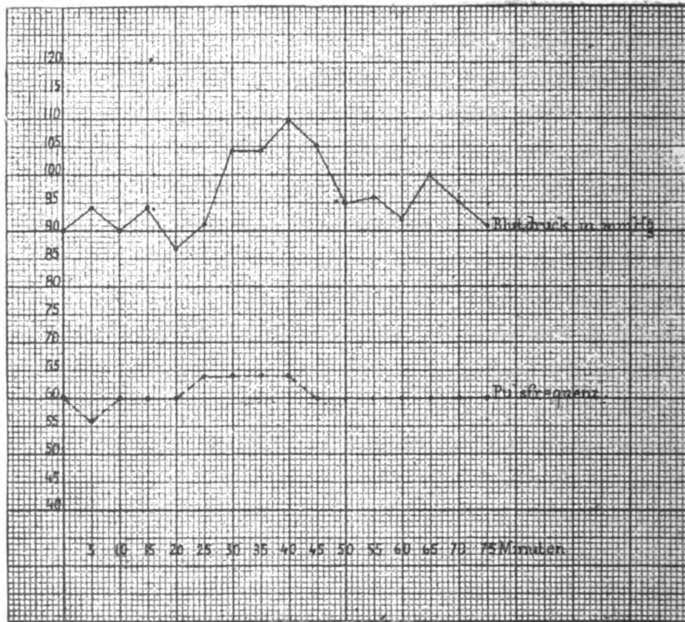
Splanchnikusgebietes zu, aber nicht auf das der anderen Teile des tierischen Organismus, also auch nicht auf die Koronargefässe des Herzens. Es würde sich mithin aus unseren Versuchen die Tatsache ergeben, dass der Alkohol in Mengen, welche eben eine Steigerung des Blutdrucks hervorrufen, — und mag sie noch so klein sein und nur wenige Minuten anhalten — wenigstens zeitweise eine bessere Durchblutung des Herzens bedingen und so seine Tätigkeit steigern kann. Und in der Tat lässt sich auch auf unseren Kurven wahrnehmen, dass die Pulselevationen sich trotz der Blutdrucksteigerung gerade zu dieser Zeit deutlicher aus der Linie der Atemschwankungen herausheben, differenzierter erscheinen (1). Dass bei grossen Alkoholgaben die Lähmung der gesammten Vasomotion im Vordergrund steht und das ganze Bild der Wirkung beherrscht, ist eine bekannte Tatsache, welche wir auch von Neuem bestätigen konnten.

Ob diese Versuchsergebnisse sich auch ohne weiteres auf den normalen Menschen übertragen lassen, ist schwer zu sagen. Vieles spricht dafür. Es ist eine bekannte Erscheinung, dass sich nach Alkoholgenuss die Haut des Menschen rötet, d. h. ihre Gefässe sich erweitern. Wenn aber die Gefässe eines bestimmten Bezirks Vasodilatation zeigen, muss der Aortendruck sinken. Da dies auf kleine Gaben von Alkohol nicht eintritt, so muss an einer anderen Stelle des Körpers gleichzeitig eine Vasokonstriktion vorhanden sein. Dass diese gewissermassen vikariierende Funktion von dem Splanchnikusgebiet ausgeübt wird, wird schon lange angenommen. Aber während diese Vasokonstriktion in diesem Gebiet für gewöhnlich als eine *zentrale reflektorische* Einrichtung angesprochen wird, glauben wir dieselbe auf eine *periphere* Beeinflussung der *Nervenzellen des Splanchnikusgebietes* durch Alkohol zurückführen zu müssen.

In einigen orientierenden Versuchen haben wir festzustellen versucht, ob auch beim Menschen eine Blutdrucksteigerung durch kleine Alkoholgaben möglich ist. Wir liessen von unseren Versuchspersonen 60—80 c.c. 10 % Alkohols auf einmal nehmen und konnten regelmässig eine Blutdrucksteigerung 20 Minuten nach Aufnahme desselben konstatieren. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Versuchen, welche von der Binz'schen Schule (50) unternommen worden sind, und bilden keinen Gegensatz zu den Resultaten Swientochowski's, der viel grössere Dosen (50—100 c.c. 50 % Alkohols) seinen Patienten gab und natürlicherweise immer nur eine Blutdrucksenkung sah. Es versteht sich von selbst, dass wir unsere

(1) Durch passende Dosierung kann man auch die Blutdrucksenkung des II. Stadiums der Alkoholwirkung vermeiden.

Experimente unter Ausschaltung jeder äusseren Beeinflussung anstellten. Es wurde während des ganzen Versuchs nicht gesprochen, jeder Lärm und jedes Geräusch vermieden, die Versuchspersonen sassen in möglichst bequemer Lage und durften keine Bewegungen ausführen. Ein Beispiel unserer Versuche, welche mit dem GÄRTNER'schen Tonometer ausgeführt wurden, giebt folgende Kurve wieder.



Die senkrechten Zahlen geben mm. Hg., bezw. die Pulsfrequenz.

Die therapeutischen Folgerungen, welche sich aus diesem Versuchsmaterial ziehen lassen, fallen aus dem Rahmen der uns gestellten Aufgabe und sollen daher an dieser Stelle unterdrückt werden, und zwar um so mehr, als wir hervorheben müssen, dass der Alkohol auf die pathologische Tätigkeit des Gefässystems vielleicht ganz anders wirkt als im normalen Organismus.

Wenn wir nun zum Schluss versuchen, den Einfluss des Aethylalkohols auf die Tätigkeit des Warmblüterherzens ganz kurz zusammenzufassen, so möchten wir sagen, dass der Alkohol das isolierte Herz (nach LANGENDORFF und BOCK) nur schädigt, dass er jedoch auf das ganze Tier wirkend, in kleineren und mittleren Gaben den Blutdruck hebt (durch Vasokonstriktion der Abdominalgefässe) und dadurch indirekt das Herz

infolge besserer Durchblutung des Koronargefässsystems zu grösserer Tätigkeit anregen kann. Aehnlich wirkt der Alkohol wahrscheinlich beim Menschen.

I. BLUTDRUCKVERSUCHE.

Versuch 52.

Kaninchen, 1900 gr. — Injektion in die V. jugularis. Karotis mit dem BOEHM'schen Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %
4 h. 21'	Beginn des Versuchs.				
4 h. 27'		118		250	
4 h. 27' 40"	Alkohol 20 % 5 c.c.				
4 h. 27' 50"		122	+ 3,4 %	240	— 4 %
4 h. 28' 12"	Injektion beendigt.				
4 h. 28' 17"		104	— 12 %	220	— 12 %
4 h. 28' 54"		128	+ 8,4 %	250	± 0 %
4 h. 30' 10"	Pulse erscheinen differenzierter.	122	+ 3,4 %	250	»
4 h. 31'		120	+ 2,0 %	250	»
4 h. 32' 20"		118	± 0 %	250	»
4 h. 33'	Doppelseitige Vagotomie.				
5 h. 20'		102		250	
5 h. 23'		106		250	
5 h. 24'	Alkohol 20 % 5 c.c.				
5 h. 24' 10"		116	+ 0 %	230	— 8 %
5 h. 25' 10"		92	— 13 %	220	— 12 %
5 h. 26'		120	+ 13 %	240	— 4 %
5 h. 27'		108	za. + 2 %	250	± 0 %
5 h. 29'		106	± 0 %	240—250	0 %

Dieser Versuch wird an demselben Tier noch zweimal wiederholt. Dieselben Resultate.

Versuche 68-74.

AUSSCHALTUNG DES HIRNS UND VERLÄNGERTEN MARKES DURCH UNTERBINDUNG SÄMMTLICHER HIRNARTERIEN.

Kaninchen, 2500 gr. — Injektion in die V. jugularis. GAD'sche Manometer. Künstliche Respiration.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %	Pulshöhe in mm.
6 h. 40′	Beginn	15		200		5
6 h. 45′		16		190		5
6 h. 46′	Alkohol 20 % 10 c.c.					
6 h. 47′ 30″	Injektion beendigt.					
6 h. 46′ 20″		14	— 12,5 %	170	— 10 %	6
6 h. 47′ 20″		15	— 10 %	170	— 10 %	6
6 h. 47′ 47″		16	+ 0 %	210	+ 10 %	3
6 h. 49′		18	+ 12,5 %	210	+ 10 %	4
6 h. 49′ 40″		16	± 0 %	200	± 0 %	5
6 h. 52′		15	— 10 %	200	± 0 %	5,5

AUSSCHALTUNG DES VASOMOTORISCHEN ZENTRUMS DURCH DURCHSCHNEIDUNG DES RÜCKENMARKS.

Kaninchen, 1900 gr. — GAD'sche Manometer. Injektion in die V. jugularis,

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %
6 h. 41′		17		290	
6 h. 42′		17		280	
6 h. 42′ 22″	Alkohol 20 % 5 c.c.				
6 h. 42′ 28″		18,5	+ 8,5 %	260	— 10 %
6 h. 42′ 34″		17,5	+ 3 %	250	— 14 %
6 h. 42′ 50″	Injektion beendigt.	18,0	+ 5,8 %	270	— 7 %
6 h. 43′ 52″		20,0	+ 18 %	290	± 0 %
6 h. 45′		18,5	+ 8,5 %	298	± 0 %
6 h. 47′		17,0	± 0 %	280	za.—4 %

Der Versuch wird im ganzen viermal wiederholt und zwar mit gleichem Resultat.

ZERSTÖRUNG DES RÜCKENMARKS.

Kaninchen, 2400 gr. — GAD'sche Manometer. Injektion in die V. jugularis.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %.	Pulsfrequenz	Veränderung in %.
12 h. 18'		17		290	
12 h. 28'		17		280—290	
12 h. 28' 10''	Alkohol 20 % 5 c.c.				
12 h. 28' 15''		18	+ 5,8 %	230	— 18 %
12 h. 28' 24''	Ende der Injektion	18	+ 5,8 %	220	— 27 %
12 h. 28' 42''		18	+ 5,8 %	230	— 18 %
12 h. 28' 54''		19	+ 11,6 %	270	— 3,5 %
12 h. 32'		17,5	za. + 3 %	280	± 0 %

Versuch 75.

Kaninchen, 1840 gr. — Erhalt 0,02 gr. Atropinum sulfuricum. 6 Min. danach ist der Vagus völlig unerregbar.

BOEHM'sches Quecksilbermanometer. Injektion in die V. jugularis.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %.	Pulsfrequenz	Veränderung in %.
11 h. 38'		66		180	
11 h. 39'		66		180	
11 h. 39' 50''	Alkohol 5 c.c. 20 %				
11 h. 40' 14''	Injektion beendigt.	72	+ 9 %	160	— 11 %
11 h. 40' 24''		62	— 9 %	160	— 11 %
11 h. 41'		72	+ 9 %	180	± 0 %
11 h. 44'		66	± 0 %	180	± 0 %

Der Versuch wird an demselben Tier noch 3 mal mit demselben Resultat wiederholt.

VERSUCHE BETREFFEND EINEN ETWAIGEN EINFLUSS AUF DIE GEFÄSSE SELBST.

(DURCHSTRÖMUNGSVERSUCHE ISOLIERTER ORGANE.)

Versuche 80-84.

Isolierte Niere eines Kaninchen. — Durchströmung mit RINGER'scher Flüssigkeit.
Durchströmungsdruck : 70 mm. Hg.
Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit : 39,0°C.
Temperatur der umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Aus der V. renalis in je 5 Min. abgeflossene Flüssigkeitsmenge	Bemerkungen
11 h. 54′	4,0 c.c.	Durchströmung mit alkoholfreier Flüssigkeit.
11 h. 59′	3,6 »	» » » »
12 h. 04′	8,1 »	» » » »
12 h. 09′	8,7 »	» » » »
12 h. 14′	11,8 »	» » » »
12 h. 19′	14,0 »	» » » »
12 h. 24′	13,0 »	» » » »
12 h. 29′	12,1 »	Durchströmung *mit 1 °/o Alkohol*-RINGER Lösg.
12 h. 34′	11,9 »	» » » » »
12 h. 39′	11,0 »	» » » » »
12 h. 44′	10,1 »	» » » » »
12 h. 49′	9,4 »	Durchströmung ohne Alkohol.

Isolierte Niere. — Unter denselben Bedingungen.

Zeit	Aus der V. renalis in je 5 Min. abgeflossene Flüssigkeitsmenge	Bemerkungen
4 h. 19′	18,9 c.c.	Durchströmung *ohne* Alkohol.
4 h. 24′	13,8 »	» » »
4 h. 29′	8,0 »	» » »
4 h. 34′	6,0 »	Durchströmung *mit* Alkohol 3/4 °/o.
4 h. 39′	5,4 »	» » » »
4 h. 44′	5,2 »	» » » »
4 h. 49′	5,4 »	Durchströmung *ohne Alkohol*.
4 h. 54′	5,4 »	» » »

Litteraturverzeichnis.

(1) ZIMMERBERG, H. : *Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit des Herzens*. Dissertation, Dorpat, 1869.

(2) MAKI : Dissertation. Strassburg, 1884 (zitiert nach SCHMIEDEBERG, s. d.).

(3) DRESER, H. : *Ueber Herzarbeit und Herzgifte*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1888, Bd. XXIV, S. 236.

(4) DIEBALLA, G. : *Ueber die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz* (mit neun Curven). Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1894, Bd. XXXIV, S. 137.

(5) BANDLER, V. : *Wirkungen des electrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1894, Bd. XXXIV, S. 392.

(6) NEWEL MARTIN : *Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University*. Bd. II, 1883, S. 477.

(7) BOCK, J. : *Untersuchungen verschiedener Gifte auf das isolirte Säugetierherz*. Archiv f. exper. Path. u, Pharm., 1898, Bd. XLI, S. 158.

(8) HASCOVEC, L. : *Nouvelles contributions à la question de l'action de l'alcool sur le cœur et la circulation du sang*. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1901, Bd. XIII, S. 539.

(9) BOTSCHAROV, N. J. : *Pharmakologische Untersuchungen des isolirten Warmblüterherzens*. Bolnitchaïa Gazeta Botkina, 1901, S. 1065. (Russicher Separatabdruck).

(10) LOEB, O. : *Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte* (mit 10 Abbildungen im Text). Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1903, Bd. LI, S. 64.

(11) GOTTLIEB, R. u. SAHLI : *Herzmittel und Vasomotorenmittel*. Referat gehalten auf dem Kongresse für innere Medicin, Berlin, April, 1901.

(12) MEYER, H. : *Die Wirkung des Alkohols auf die Thätigkeit unserer Organe*. Sonderabdruck aus den « Verhandlungen des VIII. internationalen Congresses gegen den Alkoholismus », Wien, 1901.

(13) ROSENFELD, G. : *Der Einfluss des Alkohols auf den Organismus*. Wiesbaden, 1901 (Monographie).

(14) SWIENTOCHOWSKI, J. : *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutcirculation*. Zeitschrift für klinische Medicin, 1902, Bd. XLVI, 1—4 Heft, S. 284—310.

(15) NOTHNAGEL, H. u. ROSSBACH, I. : *Handbuch der Arzneimittellehre*, Berlin, 1894. 7. Auflage.

(16) BINZ, C. : *Grundzüge der Arzneimittellehre*, Berlin, 1891; *Vorlesungen über Pharmakologie für Aerzte und Studirende*, Berlin, 1891, 2. Auflage.

(17) SCHMIEDEBERG, O. : *Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie*. Leipzig, 1902, 4. Auflage.

(18) v. TAPPEINER, H. : *Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre*, Leipzig, 1890.

(19) FINKELNBURG : *Einfluss des Alkohols auf den Hirn-Rückenmarksdruck*. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, 1904, Bd. 80, Heft 1 und 2.

(20) KUNKEL A. J. : *Handbuch der Toxikologie*, Jena, 1899.

(21) BOEHM-NAUNYN-BOECK : *Handbuch der Intoxicationen*, Leipzig, 1880, 2. Auflage.

(22) BERNATZKI-VOGEL : *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, Wien und Leipzig, 1891.

(23) PARKES, E. A. u. WOLLOWICZ : *Experiments on the action of red Bordeaux wine (claret) on the human body*. Proc. Roy. Soc. London, 1870/71, XIX, 73—89.

(24) ALBERTONI u. LUSSANO : *Sull'alcool, sul aldeide sugli etere vinici*. Lo sperimentale, 1874, Bd. XXXIV, 468 (nach einem Referat zitiert).

(25) FRASER, TH. : *Alcohol. a* Lecture-Edinburgh, 1880 (nach einem Referat zitiert).

(26) KIONKA, H. : *Grundriss der Toxikologie*, Leipzig, 1901.

(27) FILEHNE, W. : A. CLOETTA's *Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre*, Tübingen u. Leipzig, 1901, X. Auflage.

(28) PENZOLDT, FR. : *Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung*, Jena, 1904, 6. Auflage.

(29) KOBERT, R. : *Arzneiverordnungslehre*, Stuttgart, 1900, 3. Auflage.

(30) MANQUAT, A. : *Traité élémentaire de Thérapeutique*, Paris, 1900, 4. Auflage.

(31) LANGENDORFF, O. : *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1895, Bd. LXI, S. 291; *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen*. II. Abhandlung; *Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Tiere*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1897, Bd. LXVI, S. 355—400.

(32) GOTTLIEB u. MAGNUS : *Digitalis und Herzarbeit*. Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1893, Bd. LI, S. 30.

(33) HERING, H. E. : *Methode zur Isolirung des Herz-Lungen-Coronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1898, Bd. LXXII, S, 163.

(34) FRANK, O. : *Isomometrie und Isotonie des Herzmuskels*. Zeitschrift für Biologie, 1901, Bd. XXIII, S. 14.

(35) TIGERSTEDT, R. : *Der kleine Kreislauf*. In « Ergebnisse der Physiologie », 2. Jahrgang, II. Abteilung, Wiesbaden, 1903.

(36) PLUMIER, L. : *Réflexes vasculaires et respiratoires consécutifs à l'irritation chimique des nerfs centripètes du poumon*. Archives internationales de Physiologie, 1904, Bd. I, S. 35.

(37) BRODIE : *On recording variations in volume by air transmission, a new forme of volume-recorder*. Journ. of physiol., 1902, Bd. 27, S. 473 (zitiert nach GOTTLIEB-MAGNUS).

(38) MUNK, I. : *Physiologie des Menschen und der Säugethiere*. Berlin, 1897, 4. Auflage.

(39) SCHIRMACHER, L. : *Ueber den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolirten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages*. Inaug. Dissert. Rostock, 1901.

(40) FRIEDMANN, CH. E. : *Das Schicksal des Alkohols im Organismus des Tieres*. These. St-Petersburg, 1902.

(41) MEYER, H. : *Zur Theorie der Alkoholnarkose*. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1899, Bd. XLII, S, 109; A. f. exper. Path. u. Pharm., 1901, Bd. XLVI, S. 338.

(42) HEGER u. SPEHL, E. : *Recherches sur la fistule péricardique*. Archives de Biologie, 1881, Bd. II, S. 153—181.

(43) v. D. MÜHLL u. JACQUET : *Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols*. Correspondenzblat für Schweizer Aerzte, 1891, Bd. 21. (Separatabdruck.)

(44) KOBERT, R. : *Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1886, Bd. XXII, S. 77.

(45) JACOBJ, C. : *Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1890, Bd. XXVI, S. 388.

(46) Pfaff, Fr. u. Veynx-Tyrode, M. : *Ueber Durchblutung isolirter Nieren und den Einfluss defibrinirten Blutes auf die Secretion der Nieren.* Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1903, Bd. XLIX, S. 325.
(47) Heymans J. F. et Masoin, P. : *Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse.*
Decroly, O. et Ronsse F. : *Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine ou antitoxine.*
Masoin, P. : *De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme.*
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1901, Bd. VIII, S. 1—18; 1899, Bd. VI. S. 211—272; 1903, Bd. XI, S. 465—482.
(48) Gréhant, N. : *Injection de l'alcool éthylique dans le sang veineux.* C. r. Soc. Biol., 1895, S. 1154.
(49) Hascovec, L. : *Etudes expérimentales concernant l'action de l'alcool sur l'innervation du cœur.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1901, Bd. XIII, S. 125.
(50) Binz, C : *Neuere Versuche über Weingeistwirkung.* Sonderabdruck aus der « Therapie der Gegenwart », Januar 1899.

Gent, Juli 1904.

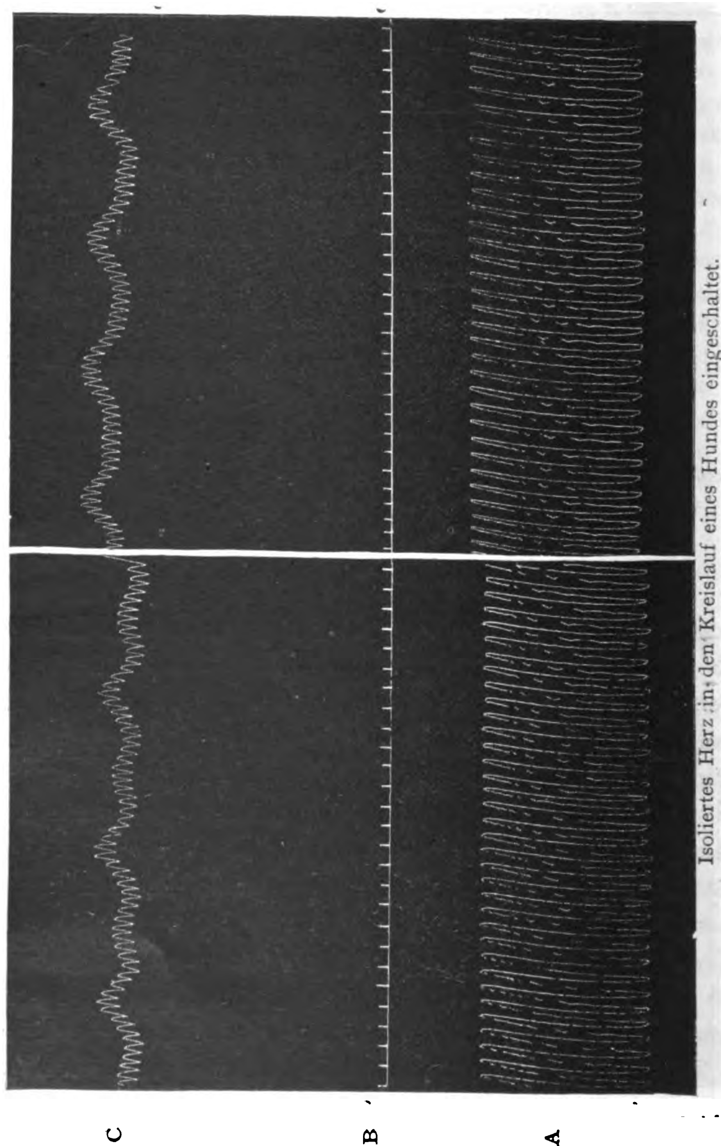
Anhang.

Schon im Verlaufe der angestellten Versuche hatten wir den Eindruck dass die Toxizität des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz in verschiedenem Grade hervortrete, je nachdem derselbe Ringer'scher Lösung, verdünntem oder unverdünntem Blut beigemischt wird. Dies fand seine Bestätigung durch eine Arbeit von Sherrington und Sowton (1), welche planmässig die nach den jeweiligen Lösungsmitteln variierende Toxizität des Chloroforms auf das Warmblüterherz studiert haben und dabei fanden, dass Chloroform in Locke'scher Lösung seine schädigenden Eigenschaften viel mehr entfalte als in unverdünntem Blut.

Nachdem die vorliegende Arbeit fertiggestellt war, hielten wir es deshalb nachträglich noch für nötig, die toxischen Dosen des Alkohols in unverdünntem Blute festzustellen, also die Verhältnisse nachzuahmen, wie sie in Wirklichkeit und auch, was nicht vergessen werden soll, bei der Bock'schen Versuchsanordnung bestehen. Bei diesen Versuchen kamen wir zu dem Ergebnis, dass der Alkohol im Verhältnis von 2 zu 100 c.c. defibrinierten Blutes noch keinen merkbaren Einfluss auf die Herztätigkeit

(1) Sherrington and Sowton : *On the dosage of the isolated mammalian heart by chloroform.* British Medical Journal, 1904. 23 July, No 2273.

Kurve X.



Isoliertes Herz in den Kreislauf eines Hundes eingeschaltet.

A : Isoliertes Herz; B : Zeit in Sekunden; C : Blutdruck.

I. Normal. II. 6 Min. nach intravenöser Injektion von 6 c.c. Alkohol 20 %.

ausübt. Blut dagegen, welches mehr als 2 % Alkohol enthält, schädigt die Herzaktion in derselben Weise, wie es im vorstehenden auseinandergesetzt wurde. Bei einem Alkoholgehalt des Blutes von 4—5 % bleibt das Herz alsbald in halbdiastolischer Stellung stehen, kann aber durch Durchblutung mit unverdünntem, alkoholfreien Blute wieder zum Schlagen gebracht werden.

Im zweiten Teil der vorhergehenden Arbeit war durch zahlreiche Experimente der Beweis zu erbringen versucht worden, dass der Alkohol in kleinen und mittleren Dosen durch Steigerung des Blutdrucks eine bessere Enährung des Herzens und deshalb eine Vergrösserung seiner Tätigkeit bedinge; und dies käme dadurch zu stande, dass der Alkohol in diesen Dosen eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet hervorrufe, dass Koronargefässystem aber keine Verengerung seines Gesammtdurchschnittes erleide.

War durch unsere Versuche das letztere für den Alkohol gezeigt worden, so hat SCHAEFER(1) ganz allgemein die Ansicht ausgesprochen, dass die Gefässe des Koronarkreislaufes inbezug auf ihr Lumen unabhängig von nervösen Einflüssen seien. Danach würde sich also ein isoliertes Herz nicht anders verhalten als ein im lebenden Tiere befindliches Wenn es nun gelänge, ein isoliertes Warmblüterherz in den Kreislauf eines anderen Tieres einzuschalten, so würde das Herz unter Bedingungen arbeiten welche den physiologischen möglichst gleichkommen. Diese Bedingungen aber werden erfüllt durch eine Methode, welche Prof. HEYMANS zusammen mit dem Verfasser auf dem letzten internationalen Physiologenkongress mitgeteilt hat(2).

Injiziert man nun dem blutspendenden Tiere, in dessen Kreislauf das isolierte Herz eingeschaltet ist, Alkohol in blutdrucksteigernder Dosis, so sieht man gleichzeitig mit dem Blutdruck auch die Tätigkeit des isolierten Herzens sich vergrössern, was aus der Kurve X ohne Weiteres ersichtlich ist.

Diese eben angeführten Versuche bilden auf diese Weise eine weitere Bestätigung und Stütze unserer am Ende der vorstehenden Arbeit gegebenen Schlussfolgerung, dass der Alkohol bei passender Dosierung indirekt einen erregenden Einfluss auf das Warmblüterherz ausüben kann.

Gent, Oktober 1904.

---

(1) E. A. SCHAEFER : *Are the coronary vessels under the control of the nervous system.* Internationaler Physiologenkongress. Bruxelles, 1904.

(2) Ueber Einzelheiten, s. dieses Heft, HEYMANS et KOCHMANN : *Sur une nouvelle méthode, etc.*

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

32. Une nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le cœur isolé de mammifère

PAR

J. F. HEYMANS & M. KOCHMANN.

Au cours de l'étude faite par l'un de nous(1) au sujet de l'action qu'exerce l'alcool sur le cœur isolé de mammifère, nous avons eu l'idée d'intercaler simplement cet organe entre une grosse artère et une grande veine d'un animal de même espèce. Cette méthode, plus simple, plus rapide et plus sûre que celle de LANGENDORFF, de GOTTLIEB et MAGNUS, etc., se prête à diverses démonstrations de cours et aussi à de recherches scientifiques.

Voici avec quelques détails le dispositif opératoire, représenté d'ailleurs par la figure I.

On prend deux animaux de même espèce (chien, chat ou lapin) dont le poids de l'un est environ le double de celui de l'autre. On se procure facilement deux chiens ou lapins de ce genre, tandis que pour le chat, cela est souvent impossible. En outre, l'opération étant plus facile chez les grands animaux, c'est surtout sur le chien que nos expériences ont porté. Le grand chien étant fixé sur la table d'opération, on lui isole d'un même côté la veine jugulaire et l'artère carotide sur une longueur d'environ 3—4 centimètres, ce qui exige une incision cutanée de 5—6 centimètres à la région cervicale moyenne. Ces deux vaisseaux étant isolés, on les lie à

(1) M. KOCHMANN : *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. int. de Pharm. et de Thérap. 1904, vol. XIII, p. 329.

l'extrémité céphalique et on place une pince du côté thoracique. Entre la ligature et la pince on introduit dans chaque vaisseau une canule de verre dont la pointe est dirigée du côté du cœur; on choisira des canules

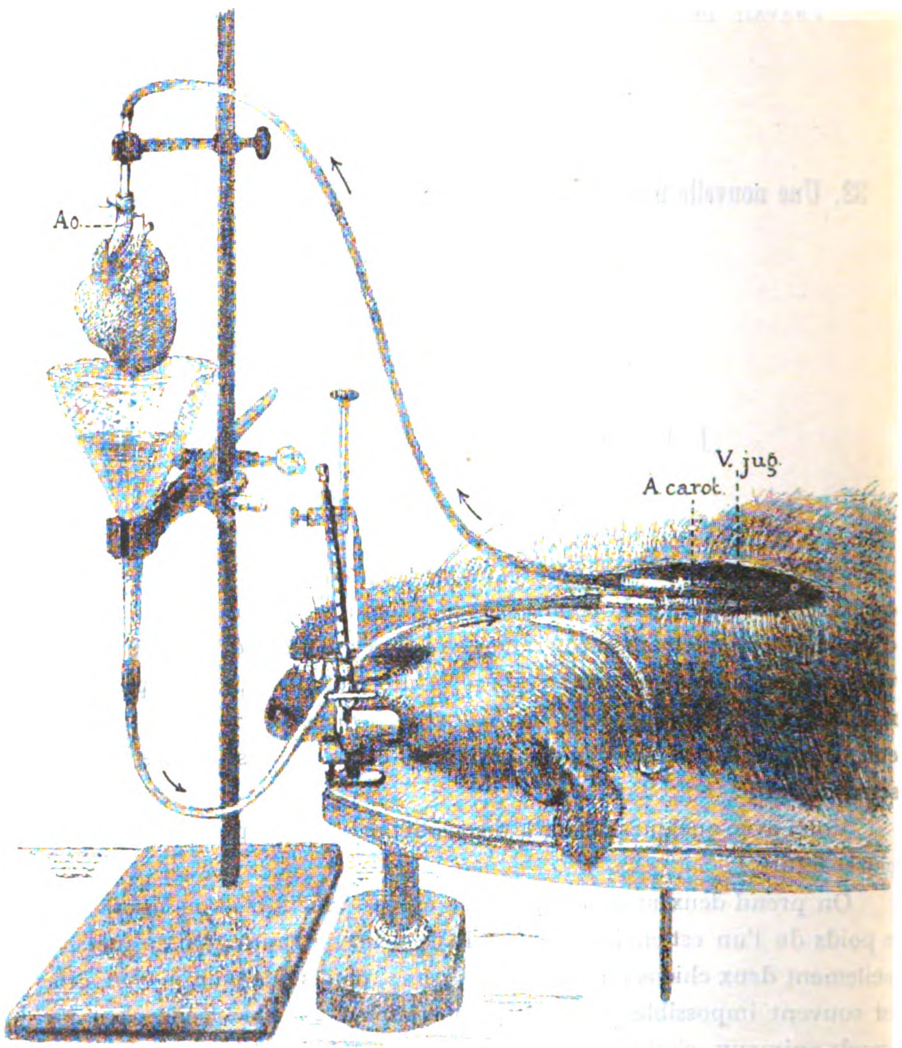


Figure I.

à paroi suffisamment mince et à lumière aussi large que le permet le calibre des vaisseaux. Chez un chien de 5—6 kilogr., la canule de la veine aura ainsi de 4—5 millim. de diamètre. Sur chacune des deux canules on adapte un tube de caoutchouc à paroi assez épaisse, et long d'environ 30 centimètres. Le tube de caoutchouc qui part de la canule de

la veine jugulaire est fixé par son autre extrémité sur le tube d'écoulement d'un entonnoir dont le bord supérieur mesure environ 10 centimètres de diamètre. Les canules, les tubes de caoutchouc et en partie l'entonnoir sont remplis, au fur et à mesure, d'une solution de Ringer, en faisant attention de ne pas laisser des bulles d'air. L'entonnoir se trouve fixé sur un statif de manière que le sommet du cône de l'entonnoir soit exactement à 1 centimètre au-dessus du niveau de la canule de la veine jugulaire. De cette manière, le liquide contenu dans l'entonnoir pourra s'écouler suffisamment en même temps qu'il ne pourra jamais entrer d'air dans la veine jugulaire, car la courbe du tube de caoutchouc fait office de siphon et empêche ainsi l'écoulement en-dessous d'un certain niveau. De fait, nous n'avons jamais observé que l'action de la pression négative ait aspiré le liquide du tube.

Le grand animal étant préparé à ce point, on tue le petit animal par asphyxie (constriction de la trachée). Nous recommandons ce genre de mort, parce qu'il nous a semblé moins nuisible pour le cœur. En tout cas est-il préférable à la mort par hémorrhagie, car la coagulabilité du sang augmente par la saignée et, tout en opérant rapidement, trouve-t-on souvent dans le cœur des caillots qui sont très difficiles à enlever et qui peuvent faire échouer l'éxpérience.

Dès que les convulsions asphyxiques ont cessé, on pratique une incision sous-cutanée médiane allant de la trachée jusqu'à la région ombilicale, et on resèque le plastron sternal (sternum et côtes cartilagineuses). Après avoir incisé transversalement la trachée et l'œsophage, on saisit la trachée à l'aide d'une pince à dents de souris, on retire les viscères thoraciques, y compris l'œsophage, en exerçant une certaine traction et en coupant par quelques coups de ciseaux les adhérences tendues. De cette manière on évite tout contact avec le cœur. On saisit ensuite l'aorte à l'aide d'une pince et en quelques coups de ciseaux on enlève les deux poumons. Le cœur entouré de son péricarde est ainsi complètement isolé. On sectionne alors la crosse de l'aorte, juste en-dessous du tronc brachio-céphalique; dans le bout cardiaque de la crosse, on introduit une canule aussi large que possible. En plaçant une canule moins large, il pourrait au moment de la ligature se former des plis qui diminuent ou ferment l'orifice des artères coronaires.

Cette canule aortique à son tour est remplie soigneusement d'une solution tiède de Ringer; si c'est nécessaire, on exprime les dernières bulles d'air par une légère compression du cœur à pleine main. Le cœur ainsi préparé est fixé sur le statif au-dessus de l'entonnoir. A ce moment on

enlève la pince placée sur la veine jugulaire et on la replace sur le tube de caoutchouc; puis l'aiguille d'une seringue, chargée d'une solution de peptone à 1/10, est introduite dans le tube de caoutchouc entre la pince et la canule, et on injecte rapidement dans la veine jugulaire environ 0,3 gr. de peptone par kilogr. d'animal. Le sang du grand animal est ainsi rendu incoagulable. Ensuite, on enlève la pince placée sur la carotide, en même temps qu'on comprime et qu'on fixe rapidement l'extrémité libre du tube de caoutchouc de la canule carotidienne sur la canule placée dans l'aorte du cœur, en évitant de nouveau soigneusement d'emprisonner des bulles d'air. Aussitôt, le sang de la carotide se précipite à travers le tube de caoutchouc jusque dans la crosse de l'aorte dont il ferme les valvules; il s'engage exclusivement dans les artères coronaires jusque dans le système capillaire, apportant ainsi au myocarde le stimulant nutritif nécessaire pour reprendre son activité. Le cœur, complètement en repos depuis un certain temps, commence après quelques instants à se ranimer et à se contracter, d'abord lentement et faiblement, puis d'une manière de plus en plus rapide, énergique et régulière, au point que son fonctionnement est bientôt semblable à celui d'un cœur mis à nu in situ sur un animal vivant (d'après la méthode de Gad, ou autres). Le sang qui a pénétré dans les artères coronaires et s'est distribué dans le réseau capillaire, se réunit dans les veines coronaires pour se déverser dans l'oreillette droite. Celle-ci en se contractant en expulse la majeure partie par les veines caves, la partie restante dans le ventricule droit qui à son tour le jette au dehors par l'artère pulmonaire. Le sang veineux ainsi expulsé découle sur la surface du cœur, et se réunit à la pointe d'où il tombe dans l'entonnoir; de là, la pince du tube de caoutchouc de la veine jugulaire étant enlevée, il retourne au grand animal (1).

Ce sang devenu veineux se mêle au sang veineux du grand animal, s'artérialise dans les poumons, se débarrasse des produits de désassimilation dans les reins, etc.; en un mot le cœur isolé reçoit continuellement par la carotide du grand animal du sang artérialisé normal, à part la peptonisation. Comme sur le vivant, le cœur isolé est ainsi simplement intercalé — nous le disions déjà plus haut — entre le courant circulatoire artériel et veineux d'un autre animal de même espèce.

Cette expérience peut en quelque sorte être improvisée dans tout

(1) Si la cavité péricardique a été ouverte accidentellement en coupant les poumons ou les gros vaisseaux, le sang peut s'accumuler entre le cœur et le péricarde, dans ce cas il *faut* inciser le péricarde. Du reste, si l'on désire bien *voir* les contractions cardiaques, on enlève en ce moment tout le péricarde.

laboratoire, car il suffit de disposer de deux animaux de même espèce, d'une table d'opération, d'un statif, de canules en verre, de tubes de caoutchouc, d'un entonnoir, d'une seringue, de peptone, et de quelques autres instruments de vivisection.

Comme sur le cœur isolé de grenouille, on peut sur ce cœur isolé de mammifère, ainsi remis en activité, démontrer plusieurs de ses fonctions physiologiques et aussi de ses réactions pathologiques vis-à-vis de substances toxiques. Qu'on injecte, par exemple, 0,1 c.c. de suprarénidine à 1 °/₀₀ (1) dans le tube de caoutchouc reliant la carotide à l'aorte, et on voit aussitôt le rythme du cœur se modifier, des contractions tumultueuses et extraordinaires se produire.

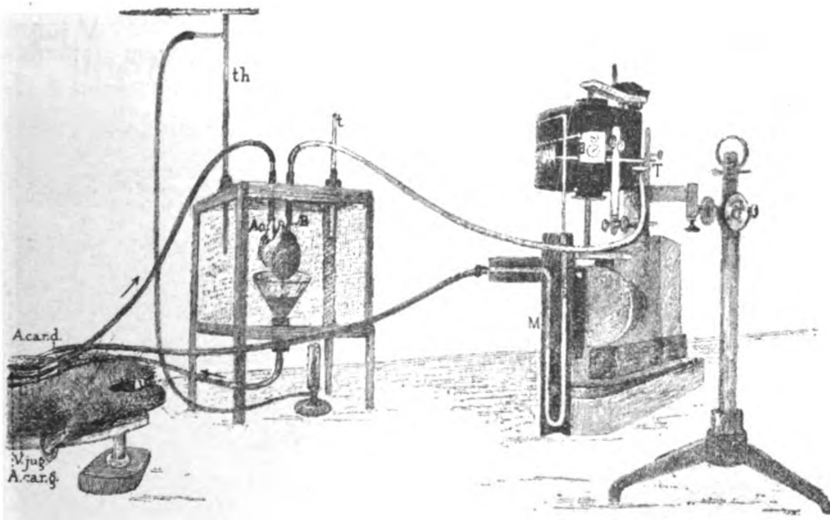


Figure II.

Toutefois, pour des observations prolongées ou des recherches scientifiques, il convient de compléter le dispositif ci-dessus : d'abord, il faut empêcher le refroidissement et la dessication du cœur; à cet effet, il suffit de le placer, ainsi que l'entonnoir, à l'intérieur d'une petite étuve réglée, à parois vitrées (fig. II). Outre les deux ouvertures pour le thermomètre (t), et le thermo-régulateur (th), la paroi supérieure de l'étuve présente encore deux ouvertures dont l'une donne passage à la canule aortique, et l'autre à un tube de plomb flexible; ce dernier se termine à l'intérieur de

(1) La suprarénidine employée par nous fut mise gracieusement à notre disposition par les Laboratoires « Optima » de Bruxelles.

l'étuve par un petit ballon de caoutchouc qu'on introduit dans le ventricule gauche et il est relié extérieurement à un tambour de MAREY; on peut ainsi enregistrer les contractions cardiaques.

Dans ce dernier temps, nous avons encore introduit la modification suivante (fig. III) : le cœur étant isolé, comme il est dit ci-dessus, on lie les trois veines caves; de la sorte l'oreillette droite, en se contractant plus tard, expulsera son contenu exclusivement dans le ventricule. D'autre part, on lie l'artère pulmonaire droite, tandis que dans l'artère pulmonaire gauche on fixe une canule de verre sur laquelle on adapte le tube de caoutchouc

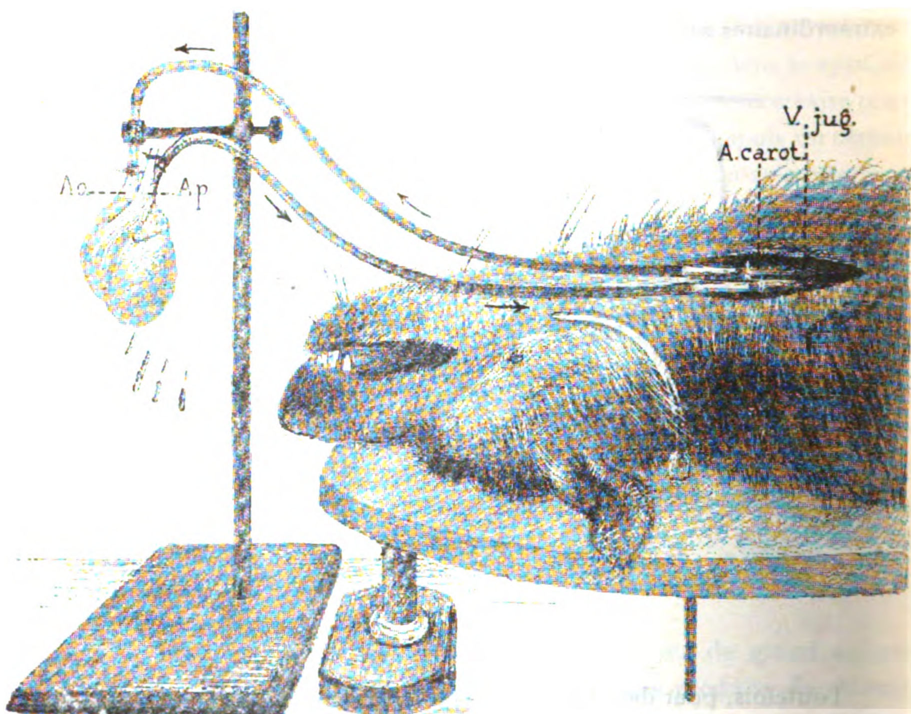


Figure III.

de la veine jugulaire. Le sang expulsé par le ventricule droit retourne ainsi directement dans la veine jugulaire du grand animal, sans stagnation dans l'entonnoir et sans venir en contact avec l'air atmosphérique. En même temps le cœur droit ne travaille plus à vide au même degré : il en résulte, ainsi que nous l'avons observé, que le cœur tout entier se contracte plus énergiquement et plus prestement. Dans ce cas, au lieu d'enregistrer les mouvements cardiaques en introduisant le petit ballon de caoutchouc dans le ventricule gauche, il est préférable de se servir de la méthode

de LANGENDORFF, c'est-à-dire d'accrocher à la pointe du cœur un fil, qui, par l'intermédiaire de poulies, meut une pointe écrivante.

Le cœur isolé de mammifère dont la circulation et les contractions sont rétablies de la sorte, se prête-t-il à des recherches scientifiques? D'après LANGENDORFF, GOTTLIEB et MAGNUS, la circulation à travers le cœur isolé doit surtout remplir trois conditions : le milieu ambiant et le sang doivent avoir une température constante et en troisième lieu la pression du sang doit également être constante. Les deux premières conditions sont réalisées par notre dispositif : l'étuve réglée garantit la constance de la température ambiante; la température du sang se maintient aussi au même niveau et en tout cas, à l'aide de couvertures chaudes, est-il possible d'empêcher le refroidissement de l'animal fixé. Par contre, la pression sanguine présente évidemment les variations systoliques et autres qu'on observe normalement chez tout animal (ce qui peut être un avantage); mais ensuite, toute influence nouvelle, à laquelle on soumet le grand animal ou même le cœur isolé, peut se répercuter sur la pression du sang. Cette influence réciproque de ces deux cœurs intercalés dans un appareil circulatoire unique peut ainsi empêcher l'étude de certains facteurs; mais inversement, elle permet aussi d'enregistrer simultanément deux phénomènes circulatoires, qui sans cela demanderaient deux expériences distinctes. Ainsi, ayant disposé l'expérience de la manière présentée dans la figure II, si on injecte dans la veine jugulaire du grand animal de

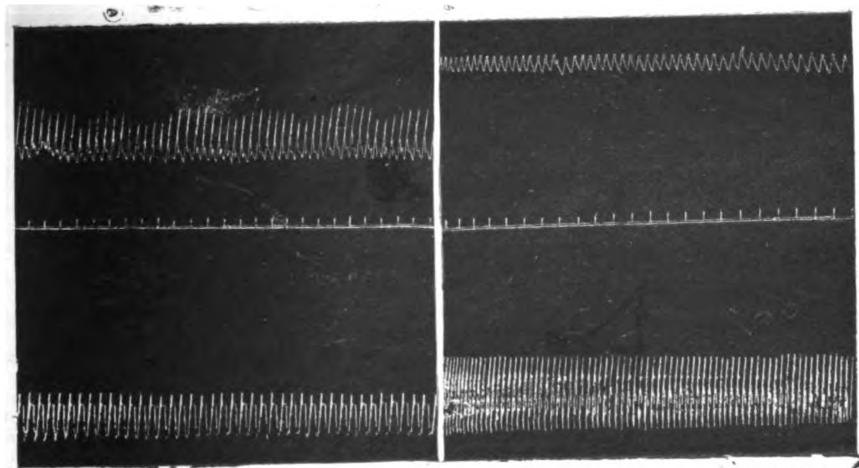


Figure IV.

l'adrénaline, on enregistrera en même temps les modifications de la pression artérielle et les modifications déterminées dans le cœur isolé par

action directe de l'adrénaline, et indirectement par les modifications circulatoires du grand animal. En un mot, ces variations de la pression sanguine présentent, tantôt des avantages, tantôt des désavantages, d'après la question qu'on étudie.

La méthode de circulation artificielle que nous avons décrite ci-dessus pour le cœur, est également applicable à d'autres organes, tels que le rein, le foie, etc., comme le prouvent les expériences en cours.

Gand, novembre 1904.

Nouvelles recherches chimiques sur l'épilepsie (1)

PAR

LE Dr PAUL MASOIN

Médecin à la Colonie de Gheel.

Introduction.

Il est peu de maladies qui possèdent une bibliographie aussi étendue que l'épilepsie. Mais si la somme de travail accumulée sur ce sujet est vraiment prodigieuse, il s'en faut, et de loin, que la « grande névrose » nous ait livré ses derniers secrets.

Théories physiologiques, pures ou associées à des données anatomo-pathologiques, œuvres laborieuses et savantes, conceptions pénibles parfois, souvent plus habiles que fondées, — à l'heure actuelle, aucune de ces hypothèses ne répond par une formule adéquate ou simplement suffisante à ce problème que Charcot appelait si volontiers « la grande énigme de la pathologie ».

On sait, d'autre part, les conceptions actuelles et si attachantes qui tendent à considérer l'épilepsie comme une maladie par auto-intoxication. Auto-intoxication, vocable heureux et d'allure bien française, ce terme renferme tout un programme : à la fois thèse et hypothèse, cette conception a rendu d'immenses services et en rendra peut-être de plus signalés encore.

Appliquée à l'épilepsie, est-on autorisé à accepter cette hypothèse avec l'aisance facile dont elle recouvre ce que l'on ignore? Certes, les arguments cliniques, les données anatomo-pathologiques tendent vers cette conception de l'épilepsie dite essentielle, la seule que nous envisagions

(1) D'après un Mémoire couronné par l'Académie royale de médecine de Belgique (Concours Alvarenga, 1904). Le travail in extenso, avec nombreux tableaux, a paru dans la collection des *Mémoires couronnés*, t. XVIII, 1904.

dans le présent travail. Cependant, ces arguments sont loin de posséder une valeur probante telle qu'ils dussent entraîner la conviction.

Le concept de l'auto-intoxication est lié d'autre part à celui d'altérations dans les formules normales des échanges cellulaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, les recherches d'ordre chimique apportent-elles quelque élément de nature à fortifier la conviction dans un sens ou dans l'autre? C'est ce que nous nous efforcerons de rechercher dans le présent mémoire en y apportant notre contribution personnelle.

CHAPITRE I.

Aperçu historique et critique des recherches chimiques appliquées à l'étude de l'épilepsie.

Voici, en effet, que dans ce dernier quart de siècle, avec le perfectionnement et la vulgarisation des méthodes d'analyse, on put soulever de nouvelles questions, aborder de nouveaux problèmes; aussi, des recherches furent exécutées en vue de déterminer les modifications chimiques dont l'organisme des épileptiques est le siège. De fait, de nombreux travaux tendent aujourd'hui à montrer qu'il existe chez les épileptiques — du moins chez un certain nombre d'entre eux — un ensemble de processus pathologiques d'ordre chimique dont l'existence était à peine soupçonnée des auteurs anciens.

Certes, bien des travaux mériteraient un examen plus détaillé que celui que nous leur accorderons; sans nous troubler de certains résultats et des déductions souvent étranges qui paraissent en ressortir, nous préférerons parfois ne pas nous y attarder lorsque ces idées s'appuyeront — ou mieux, prétendront s'appuyer — soit sur des expériences hâtives, soit sur des expériences défectueuses, soit enfin sur de grossières erreurs d'interprétation. Notons que la plupart de ces recherches comportent des périodes de temps peu étendues, souvent même de quelques jours. Il n'est guère que quelques expérimentateurs, spécialement favorisés dans leurs moyens de travail, qui aient pu donner à leurs recherches l'ampleur et la durée que réclamait la nature du sujet.

Abordant l'examen de ces diverses catégories de travaux, et tenant pour accessoire l'ordre chronologique des recherches, préférant apporter quelque ordonnance rationnelle dans cet exposé, nous rencontrerons successivement les points suivants :

I. Modifications des propriétés physico-chimiques des urines (quantité, densité, réaction);

II. Elimination des sels minéraux (chlorures, sulfates, phosphates);

III. Elimination des substances organiques (acide urique; urates, produits divers);

IV. Substances anormales (albumine, glucose, acétone, ptomaïnes(?);

V. Toxicité urinaire;

VI. Examen du sang, sérum; liquide céphalo-rachidien; sueur.

Conclusions générales.

Les chapitres suivants sont consacrés à nos recherches personnelles; celles-ci sont basées sur la recherche de la diazo-réaction (Ehrlich).

I. — Modifications des propriétés physico-chimiques des urines.

Il va de soi qu'aucun travail ne porte spécialement sur ces points, assurément secondaires, et qui, pour majeure partie, se trouvent sous la dépendance des autres facteurs.

D'une façon générale, il semble que la *quantité* des urines chez les épileptiques soit plus élevée que chez l'homme sain ou chez les aliénés vivant dans les mêmes conditions. Cette quantité ne se modifie généralement pas sous l'influence des attaques, bien que certains malades présentent une polyurie assez régulière aux jours de crises.

La *densité* des urines subit des variations en sens inverse de la quantité; ce facteur, dépourvu de toute signification propre, dépend complètement de la teneur de l'urine en substances dissoutes.

Les accès d'épilepsie n'entraînent aucune modification particulière, ou pouvant être considérée comme telle, dans la *réaction* des urines. De nombreuses recherches, que nous pouvons personnellement confirmer, ne laissent aucun doute sur ce point.

II. — Substances minérales.

L'élimination des substances minérales et organiques dépend essentiellement du régime et des conditions de vie du sujet en expérience. Ces points, d'une importance capitale, n'ont pas toujours été appréciés avec l'attention et les conséquences qu'ils entraînent au point de vue expérimental. Assurément, il n'est pas aisé de soumettre un aliéné, un épileptique, un idiot, pendant une période considérable, à un régime et à un mode de vie relativement restrictifs, ainsi que l'exigent les recherches sur les échanges nutritifs. Nonobstant ces difficultés, le nombre des travaux publiés sur ce sujet compense dans une certaine mesure les défauts propres à chacun d'eux. Si quelques-uns sont absolument impropres à apporter quelque élément utile à cette étude, il en est d'autres qui, par l'habileté de

leurs auteurs, par la précision des méthodes, par la durée des observations donnent aux résultats des garanties toutes spéciales d'exactitude et de vérité.

Pour ne citer que quelques noms, rappelons les travaux de LAILLIER, de MAIRET et de LÉPINE, en France; ceux de HAIG, en Angleterre; ceux de RIVANO, de AGOSTINI et de MARTINOTTI, en Italie; ceux plus récents enfin de KRAINSKY, en Russie; ces derniers sont les plus importants peut-être de ceux qui contribuèrent à l'étude de l'épilepsie au point de vue chimique.

L'élimination des *chlorures* ne subit pas de modification quelque peu constante. Toutefois, si l'on examine soigneusement les tableaux d'analyses de AGOSTINI (3) et de KRAINSKY (4), on a l'impression que les accès d'épilepsie provoquent parfois une perturbation assez marquée dans cette élimination : il n'est pas rare de constater des écarts assez étendus tantôt pré-, tantôt postparoxystiques.

L'élimination des *sulfates* n'a guère été étudiée que par RIVANO (5) et par KRAINSKY (4). D'après ces auteurs, on ne trouve pas de rapport constant entre l'élimination des sulfates et les attaques. Toutefois, comme pour les chlorures, on trouverait assez souvent une élévation post-paroxystique.

Phosphates. Nous sommes mieux documentés sur ce point que sur les précédents. Partant des recherches relativement anciennes et modestes de BEALE (6) et de MENDEL (7), en passant par celles de LAILLIER (8, 13), de KÜHN (9), de LÉPINE et JACQUIN (10), de MAIRET (11, 12), de BIRT (14), de ZÜLZER (15), on arrive aux travaux plus précis et plus développés de RIVANO (16), de AGOSTINI (3) et enfin de KRAINSKY (4); et ces noms sont loin d'épuiser la série (voir index bibliographique). Sans vouloir entrer dans la critique des résultats invoqués, souvent à tort, par quelques auteurs; sans vouloir, disons-nous, critiquer chacune des conclusions, nous nous arrêterons à celles qui se dégagent des expériences les mieux conduites. Dans ces conditions, les résultats présentent une concordance générale que l'on souhaiterait rencontrer plus souvent dans cet ordre de travaux.

Il existe un rapport assez constant entre les attaques et l'élimination de P_2O_5, les crises étant souvent suivies d'une élimination plus grande; toutefois, cet excès est souvent simplement compensateur d'une diminution préparoxystique. Cet excès semble dû surtout aux phosphates alcalino-terreux, bien que les phosphates alcalins suivent également la courbe générale de cette élimination [RIVANO (16)].

III. — ÉLIMINATION DES SUBSTANCES ORGANIQUES.

Partant de ce fait, que l'élimination de l'urée peut servir en quelque sorte de mesure à l'activité des échanges, de nombreux auteurs se sont attachés à déceler les variations que cette substance pouvait subir chez les épileptiques. C'est ici surtout qu'il y aurait matière à un curieux chapitre sur l'emploi des méthodes d'analyse appliquées à la clinique : dans plusieurs travaux, les précautions les plus élémentaires quant au régime de l'individu ont été négligées; dans d'autres, cette omission est « compensée » (!) par une donnée moyenne plus ou moins arbitraire, etc.; aussi, le nombre des travaux réellement utilisables est-il relativement restreint parmi ceux qui traitent ce sujet.

Parmi ces derniers, il faut citer d'une manière toute spéciale les travaux de AGOSTINI (3), de MARTINOTTI (31), ceux plus récents de KRAINSKY (4) et de GUIDO GUIDI (35). Ces auteurs ont cherché à réaliser autant que possible les conditions d'une expérimentation irréprochable; leurs méthodes sont à l'abri de toute critique, encore qu'on eût pu souhaiter — pour les deux premiers particulièrement — que leurs observations se fussent prolongées sur une plus longue période. Les recherches de KRAINSKY comportent des périodes d'observation de quatre mois; les documents énormes réunis, basés sur une méthode rigoureuse, font de ce mémoire un modèle du genre. Ces divers éléments d'appréciation, qu'une concordance générale des résultats vient heureusement sanctionner, donnent à ces travaux une importance toute spéciale.

D'une façon générale, on peut dire que les accès d'épilepsie s'accompagnent de troubles dans l'*élimination azotée*. La quantité de l'azote total (méthode de KJELDAHL) ne subit guère de modifications, si tant est même qu'elle en présente; le fait essentiel, c'est l'altération des rapports de l'azote dans les diverses formes où il est représenté.

L'*urée* subit des écarts considérables pré- ou postparoxystiques (diminution avant avec excès après, ou inversement); d'autre part, le déficit uréique est compensé par un excès de diverses substances azotées.

Parmi ces dernières, l'*acide urique* entre en première ligne. Ce fait, sur lequel, à diverses reprises, HAIG (24, 26) attira l'attention, a été mis particulièrement en évidence par les recherches si développées de KRAINSKY (4). Sans vouloir aborder ici l'examen de ce côté intéressant de la question, nous dirons avec KRAINSKY, qu'il y a, non pas élimination irrégulière, anormale de l'acide urique (thèse de HAIG), mais qu'il y a des altérations dans les conditions de sa formation : sa production n'est pas

modifiée au point de vue quantitatif absolu, mais seulement dans sa répartition dans le temps.

Assurément, les recherches si bien conduites et si laborieuses de MARTINOTTI (31), de AGOSTINI (3), de KRAINSKY (4) surtout, n'ont pas toujours trouvé une confirmation aussi absolue qu'on eût pu l'espérer (33, 34). Mais les phénomènes biologiques ne donnent jamais de résultats mathématiques; aussi, ne faut-il pas s'étonner si, entre les mains de ces mêmes auteurs, les faits signalés par eux se sont parfois trouvés en défaut et si, d'autre part, des tentatives exécutées par d'autres dans cet ordre d'idées n'ont pas non plus toujours donné des résultats conformes. Mais il est d'autres travaux, cependant, et de très récents, qui appuient les idées générales qui se dégagent des travaux précités; c'est ainsi, notamment, que des recherches de GUIDO GUIDI (35) confirment que les attaques d'épilepsie sont souvent suivies d'une élimination considérable de produits azotés. Il semble ainsi bien vrai que, dans un grand nombre de cas, une augmentation postparoxystique compense une diminution préparoxystique, résultats conformes à ceux schématisés — mais un peu trop — par HAIG dans ses nombreux écrits.

A côté de l'acide urique, on a signalé l'apparition en excès d'autres produits azotés, et particulièrement de la *créatine* et de la *créatinine* [ROSSI (36)]; cette dernière surtout subit dans son élimination des oscillations étendues, qui sont en rapport de temps avec les accès d'épilepsie.

L'élimination des *acides sulfo-conjugués* a fait l'objet de recherches spéciales de la part de GALANTE et SAVINI (38) : à mesure que l'accès d'épilepsie ou son équivalent se rapprochent, la quantité des acides sulfo-conjugués augmente; elle atteint son maximum à l'apparition de l'accès, puis retombe graduellement ou brusquement à la quantité habituelle.

IV. — SUBSTANCES ANORMALES.

Rappelons certains faits signalés passé cinquante ans, mais dont l'importance comme la fréquence furent, à diverses reprises, très justement contestées, à savoir : l'*albuminurie* [SEYFERT (39)] et la *glycosurie* [GOOLDEN (41)] postparoxystiques.

Pour être réels, ces cas sont toutefois peu fréquents. Leur apparition secondaire autorise à interpréter ces faits comme l'expression d'une désassimilation aiguë de l'organisme; la chute de poids [KOVALEWSKY (42)], parfois excessive en regard du nombre d'accès, et observée indépendamment de toute diminution correspondante des ingesta, fournit un sérieux appui à ces observations et à leur interprétation.

L'*acétonurie* a parfois été notée chez les épileptiques. Les recherches de RIVANO (43) ont donné des résultats positifs dans 8 cas seulement sur 28; l'acétonurie observée était, dans ces cas, postparoxystique.

Nous savons d'autre part, par les travaux de DE BOECK et SLOSSE (45), que l'acétonurie est un fait fréquent chez les aliénés. « Les résultats partiellement négatifs de LAEHR et de RIVANO sont dus, disent ces auteurs, à un défaut de précautions suffisantes. » A quoi nous répondons que si LAEHR et RIVANO, et particulièrement ce dernier, ont constaté une acétonurie chez les épileptiques après les accès, alors qu'ils n'en avaient pas observé avant, cela prouve tout au moins qu'une acétonurie particulièrement marquée existe formellement dans plus d'un tiers des cas après les paroxysmes convulsifs.

Nous en rapportant à l'opinion de NEUBAUER-VOGEL (44), l'acétonurie pathologique serait la conséquence d'une désassimilation excessive des substances albuminoïdes.

Pour terminer ce qui a trait aux modifications chimiques qui se rencontrent dans l'urine des épileptiques, rappelons les recherches de GRIFFITHS (47) en vue d'établir la présence de *ptomaïnes* (?) dans les urines de ces malades. Cet auteur a-t-il réussi à tel degré qu'il l'affirme? Cela nous paraît douteux, en dépit de la formule chimique ($C_{12}H_{15}N_5O_7$) qu'il assigne au produit qu'il dit avoir retiré. Il serait utile d'instituer de nouvelles recherches à l'aide de méthodes de contrôle mutuel, les étendant d'autre part aux diverses catégories de malades.

V. — TOXICITÉ URINAIRE.

Désireux de donner aux recherches chimiques une sanction objective, les expérimentateurs se sont également adressés au réactif vivant : mais pour le dire dès ici, l'application de la méthode de BOUCHARD — injection intraveineuse de l'urine à des lapins — a donné les résultats les plus discordants.

Ces dissemblances nombreuses s'expliquent en partie lorsqu'on examine en détail les procédés d'expérimentation ; et ceci n'est pas peu de chose si l'on songe que sur une question si simple et si bien délimitée, plus de vingt-cinq travaux ont vu le jour. (Index, n°s 49 et suiv.) Certains de ces travaux, et non toujours des moindres par leurs signataires, renferment des erreurs de technique telles, que les résultats devaient nécessairement être faussés : différences énormes dans la rapidité d'injection et de pression du liquide, négligences quant à la température du liquide injecté, sans compter des erreurs dans le mode de calcul, etc. D'autres

travaux, bien conduits assurément, renferment quelques contradictions apparentes qui visiblement ont troublé les auteurs dans leurs conclusions et qui trouveront, en partie du moins, leur explication dans les remarques suivantes.

Toutes les recherches basées sur la méthode de BOUCHARD se heurtent à une objection importante dont il y a lieu de tenir compte dans l'appréciation des résultats. En effet, SLOSSE et GODART (57) ont montré que si, au lieu d'urine, on injecte dans les veines d'un lapin une solution très diluée et exactement dosée d'un corps bien défini (strychnine), on constate que le coefficient toxique varie dans des limites très étendues (rapport de 1 à 6,75). Aussi, appliquant ces résultats à la méthode de BOUCHARD, ces auteurs dénient-ils toute valeur à la notion du coefficient urotoxique et aux recherches qui lui servent de base. Tout en confirmant en partie ces résultats, PAUL MASOIN (67) estime que si la méthode de BOUCHARD est impropre à déceler de légères différences dans la toxicité des urines injectées, elle est applicable néanmoins en tant que pouvant exprimer des différences notables, soit, par exemple, celles variant dans le rapport de 1 à 2 ou à 3. Mais de pareilles différences de toxicité ne paraissent pas se rencontrer chez les épileptiques; du moins, elles sont absolument exceptionnelles, à en juger par les expériences les moins sujettes à critiques.

Nous en rapportant d'une part à l'objection fondamentale ci-dessus formulée, nous appuyant d'autre part sur les objections spéciales dont sont passibles de nombreux travaux traitant de cet objet, nous ne nous croyons pas en état d'exprimer une conclusion de caractère quelque peu général ou même simplement de formuler une opinion qui reflète d'une manière suffisamment exacte la tendance générale des susdits travaux.

VI. — EXAMEN DU SANG.

Tandis que de nombreux expérimentateurs s'essayaient à l'étude des modifications urinaires, d'autres, plus hardis, exerçaient leur habileté à déceler les modifications physiques, chimiques et physiologiques que pourraient éventuellement subir divers liquides de l'organisme : le sang, le sérum, le liquide céphalo-rachidien, voire même la sueur des épileptiques.

Les recherches sur le sang des épileptiques (78 et suiv.) apportent quelques enseignements; mais aucun des résultats ne fournit d'indication bien déterminée, ou tout au moins de nature à apporter des aperçus particulièrement directs sur la pathogénie de l'épilepsie. Les accès

d'épilepsie amènent, semble-t-il, des modifications dans l'alcalinité du sang, dans la quantité d'oxyhémoglobine, dans l'activité de la réduction, dans le nombre et les caractères des globules rouges, dans la densité du sang, enfin dans sa toxicité et quelques autres propriétés physio-pathologiques.

Les variations dans la quantité d'*oxyhémoglobine*, dans l'*activité de la réduction* et dans l'alcalinité du sang sont sensiblement parallèles : diminution postparoxystique, et souvent de longue durée. Par contre, la diminution de la quantité d'oxyhémoglobine ne correspond pas toujours à une diminution du nombre des *globules rouges*. Pour ce qui regarde ce dernier point, on note des variations assez étendues et peu constantes, parfois dans le sens d'une augmentation, parfois dans le sens d'une diminution (figures de destruction globulaire); après l'accès, on constate souvent une augmentation du nombre des globules. Disons ici que des recherches toutes récentes ont montré que les « neurocoques (88) » si hâtivement signalés il y a quelques mois n'étaient autre chose que des figures de destruction globulaire (89, 90), ce que, d'ailleurs, des critiques autorisées avaient aisément fait pressentir.

La *densité* du sang subit, elle aussi, des modifications assez constantes : elle diminue notablement avant les accès et se relève rapidement après. [Claus et Van der Stricht (85)].

L'*alcalinité* (91-94) du sang est généralement moindre après les accès, ce qui est dû à une diminution de phosphate basique de sodium. Il est vraisemblable que l'augmentation des phosphates dans les urines correspond, en partie du moins, à la diminution de cet élément dans le sang.

Parmi les nombreux travaux, surtout d'origine italienne, portant sur les modifications que peut présenter le sang des épileptiques, nous devons une mention spéciale à ceux de Ceni. Nous relèverons d'abord ceux où il s'attache à mettre en évidence les propriétés tératologiques du sérum sanguin des épileptiques; mentionnons ensuite ses laborieuses recherches sur les propriétés toxiques du sérum de ces malades. Pour ce qui regarde la *toxicité du sang*, les expériences sont assez nombreuses (95 à 102), mais peu démonstratives; s'il était possible de formuler une impression générale, il semblerait que la toxicité du sang soit moindre après l'accès.

Cette incertitude dans les résultats ne doit guère étonner ici, lorsque nous savons l'affinité si grande que les tissus exercent envers les poisons et les toxines, surtout introduits directement dans le sang (102*b*). Il est très vraisemblable que le poison — si poison il y a — ou, mieux dit, les substances étrangères à la composition normale du sang ne font que traverser ce liquide juste en proportion correspondant à leur élimination;

de sorte qu'à un moment donné, on ne pourra jamais en déceler dans le sang qu'une quantité extrêmement minime.

Ces altérations physiques, morphologiques et physiologiques du sang trouvent une confirmation générale dans les travaux sur l'*isotonie* (103, 104) du sang et sur les *propriétés hémo-agglutinantes* (105) du sérum.

Les résultats généraux de ces nombreux travaux tendent d'une façon assez concordante vers la même *conclusion :* la décharge nerveuse qui constitue l'attaque est en rapport (avant ou après) avec des modifications dans les propriétés physiques, chimiques et physiologiques du sang, sans qu'il soit possible de rien inférer sur la nature intime de ces altérations. Le sang paraît y participer par tous ses éléments, tant par ses éléments figurés que par le sérum.

Notons encore les expériences de PELLEGRINI (106) ainsi que celles de DIDE et de SACQUEPÉE (107) sur les variations de *toxicité du liquide céphalo-rachidien* chez les épileptiques. Ces expériences sont peu nombreuses et plusieurs sont sujettes à maintes critiques au point de vue de l'exécution. Telles quelles cependant, elles tendent à supposer que le liquide céphalo-rachidien, normalement dépourvu de toxicité, deviendrait toxique après les attaques.

Et pour terminer cette revue analytique et critique, mentionnons simplement à titre documentaire les essais de CABITTO (108) et ceux de MAVROJANNIS (109) sur la sueur des épileptiques. Résultats contradictoires et sans signification, ce qui n'est pas étonnant.

De tous ces travaux, — et malgré certaines discordances que nous avons suffisamment relevées en lieu et place, — de tous ces travaux, disons-nous, il se dégage une impression d'ensemble que nous essayerons de résumer dans les lignes suivantes.

On peut ranger les résultats en deux catégories suivant leurs caractères positifs ou négatifs; fait remarquable et important, ces caractères concordent avec la nature chimique des substances qui constituent chacun de ces groupes.

Le groupe des substances minérales (chlorures, sulfates) n'est guère influencé par les accès d'épilepsie. Les phosphates suivent dans leur élimination les oscillations du second groupe; ceci est d'ailleurs conforme aux faits d'observation générale.

Le second groupe, groupe des substances organiques, subit des variations qui, sans être absolument fixes en fréquence et en intensité, revêtent cependant par leurs aspects généraux, un caractère propre et de

constance suffisante, tellement qu'il est presque possible de schématiser l'ensemble de ces modifications dans la formule suivante :

Augmentation des phosphates alcalino-terreux;

Fixité de l'azote total;

Diminution de l'urée;

Augmentation de l'acide urique;

Augmentation de la créatine, de la créatinine;

Augmentation des acides sulfo-conjugés;

Apparition de substances anormales [albumine, glucose, acétone, bases ptomaïniques (?)].

En concordance avec ces faits, on a constaté des variations dans les propriétés physiologiques des urines dont la toxicité paraît généralement augmentée; d'autre part, le sang et d'autres liquides de l'organisme présentent, à l'occasion des accès d'épilepsie, des modifications dans leurs propriétés physiques, chimiques et physiologiques.

De l'ensemble de ces faits se dégage une conclusion générale : ***Chez un grand nombre d'épileptiques, les accès s'accompagnent d'une désassimilation excessive, sinon atypique de la substance albuminoïde;*** altération souvent décelable dès avant l'accès, le plus souvent après, mais en aucun cas reliée à cet accès dans un rapport de cause (accès) à effet.

CHAPITRE II.

Recherches personnelles basées sur la diazo-réaction.

Il semblerait que nous fussions suffisamment renseignés sur les éliminations et les modifications que nous dirons élémentaires, par opposition aux éliminations complexes dont la recherche est d'autant plus délicate qu'elle intéresse des faits eux-mêmes plus compliqués.

Chaque méthode nouvelle soulève de nouveaux problèmes en permet tant d'aborder de nouvelles questions. La méthode d'EHRLICH (110) appliquée aux diazo-substances, et qui a été le point de départ de tant de travaux, pouvait recevoir ici encore une intéressante application.

Ce sont les résultats de ces recherches qui forment l'objet essentiel de ce mémoire. Pour la facilité de la lecture, indiquons dès ici la division adoptée.

§ 1. — La diazo-réaction d'EHRLICH. Application à l'étude de l'urine des épileptiques Mode d'expérimentation. Notation des tableaux-annexes et des graphiques.

§ 2. — Recherches chez des sujets épileptiques. Observations et résultats individuels (XIII observations).

Parallèlement, recherches chez des sujets normaux soumis au même régime alimentaire.

Recherches similaires chez des aliénés en état de santé et à l'état de maladie.

§ 3. — Propriétés physico-chimiques des substances à diazo-réaction contenues dans l'urine des épileptiques.

§ 4. — Considérations générales sur les résultats.

§ 1. — APPLICATION DE LA DIAZO-RÉACTION D'EHRLICH A L'ÉTUDE DES URINES DANS L'ÉPILEPSIE. MODES D'EXPÉRIMENTATION ET DE NOTATION.

La diazo-réaction d'EHRLICH a déjà fait l'objet de nombreux travaux (1). Elle est suffisamment connue pour que nous nous abstenions d'y revenir.

Il est aujourd'hui bien acquis que la diazo-réaction d'EHRLICH n'apparaît jamais chez un sujet normal; elle exprime toujours un état pathologique. C'est là un fait essentiel qui ne souffre aucune exception.

Au point de vue particulier qui nous intéresse, il est à remarquer que les teintes de coloration obtenues sont loin d'être toujours identiques; ces teintes varient de tonalité suivant les circonstances où l'on observe la diazo-réaction (tuberculose, fièvre typhoïde, etc.). La teinte de la mousse subit évidemment des modifications correspondantes, mais moins appréciables que pour le liquide. Il y a donc ainsi *des* diazo-réactions, et non, comme on le croit souvent, *une* diazo-réaction.

Beaucoup d'urines additionnées des réactifs diazoïques donnent lieu à des réactions de couleur jaune. L'intensité et les tonalités de teintes de la mousse sont sujettes à quelques variations : partant du jaune-serin pâle, jaune pur, la gamme des teintes s'étend jusqu'au jaune intense, jaune-orange, même l'orange-rouge. Dans la recherche habituelle de la diazo-réaction d'EHRLICH, ces résultats sont considérés comme négatifs. C'est exact assurément au point de vue spécial auquel on se place dans ces cas particuliers (tuberculose, fièvre typhoïde); mais en soi, au point de vue général, et particulièrement dans les relations que les diazo-réactions jaunes

(1) Comme monographies d'ensemble et critiques, nous signalerons tout particulièrement l'important mémoire de CLEMENS (Deutsches Arch. f. klin. Medic., 1899), l'excellent exposé critique de LŒPER et OPPENHEIM (Gaz. des hôpitaux. Paris, 25 mai 1901), ainsi que les récentes publications de ZUNZ (Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1900 et 1902). Nous devons à ces dernières une mention toute spéciale, que nous sommes heureux de leur accorder.

offrent avec les diazo-réactions rouges, nous pensons que c'est une erreur. Les recherches que nous avons poursuivies pendant plus de dix mois sur les urines des épileptiques nous ont mené à cette conviction, que l'azo-substance rouge qui s'obtient parfois dans l'urine des épileptiques possède des relations étroites avec certaines azo-substances de couleur jaune. Aussi, systématiquement, avons-nous porté notre attention à égal degré sur toutes les teintes jaunes et rouges, et leurs intermédiaires.

Après quelques semaines d'essais et de tâtonnements, nous avons adopté une notation répondant à une échelle de coloration dont la planche annexée reproduit fidèlement les termes supérieurs (pl. nos 1 à 6). La notation comprend les chiffres 0, 1, 2, 3, 4, avec les intermédiaires 0 +, 1 + et 2 +. Ces chiffres correspondent presque exclusivement à la coloration de la mousse, bien qu'il faille tenir compte aussi dans une certaine mesure de la teinte du liquide.

LIQUIDE	MOUSSE	NOTATION
Jaune; brun pâle; brun jaune . .	Incolore ou à peu près.	0
Mêmes teintes	Légèrement colorée : jaune-chrome pâle; brun pâle.	0 +
Brun jaune; brun	Jaune-serin ; jaune-chrome foncé brunâtre.	1
Mêmes teintes	Mêmes teintes, plus foncées.	1 +
Brun; brun rougeâtre	Jaune-chrome, orange; jaune marqué.	2
Mêmes teintes	Mêmes teintes plus foncées, parfois légèrement rougeâtres.	2 +
Jaune-orange; brun-rouge; jaune rouge.	Jaune rosé; orange rosé; teinte rosée pure, pâle (pl. nos 3, 4, 5).	3
Rouge foncé, presque pur ou absolument pur.	Rose (pl. no 6).	4

Ces analyses étant d'une lecture fastidieuse et difficile, nous avons pensé qu'il serait utile, à divers égards, d'exprimer les résultats en tracés. La confection en est très simple : la ligne horizontale correspond au zéro, à la réaction nulle, ou à peu près. Un degré plus élevé représente la réaction 1; deux divisions répondent à la réaction 2, et ainsi de suite. Au-dessous sont marqués les accès; en soulignés les accès diurnes, en chiffres simples les accès nocturnes.

La notation inférieure donne la date et permet de recourir aisément aux tableaux-annexes, qui donnent souvent des détails dont nous n'avons pas voulu charger les graphiques (1).

(1) Les tableaux-annexes ont été supprimés du présent travail. Ils occupent une cinquantaine de pages du mémoire in extenso.

Soit dit enfin, la notation o + des tableaux-annexes a été supprimée dans les tracés. Et cela pour plusieurs raisons : d'abord parce que cette réaction, faible, se confond de fait souvent avec le zéro; ensuite, parce qu'elle se rencontre fréquemment chez les sujets normaux et que, dès lors, elle n'a plus aucune signification. Sa suppression systématique donne aux tracés un aspect un peu schématique, mais qui a l'avantage de mettre en relief l'objet même de notre étude. Les détails mentionnés aux tableaux correspondants à ces tracés corrigent ce que les graphiques pourraient avoir de trop absolu; inversement, ils dissiperont plus d'une fois certaines contradictions apparentes entre les accès et les tracés (accès avec absence de réaction ou réaction faible).

§ 2. — RECHERCHES SUR LA DIAZO-RÉACTION DANS L'ÉPILEPSIE.

Voici quelles furent les conditions de travail et la manière dont nous avons conduit ces recherches.

Les épileptiques qui font l'objet de ce travail présentent tous des troubles mentaux de formes et de degrés divers. Ils appartiennent à une institution spéciale, où les malades habitent séparés les uns des autres sous la garde et surveillance de familles auxquelles ils sont confiés.

Ces recherches ont porté sur onze sujets, dont cinq hommes et six femmes. Pendant plusieurs mois consécutifs (certaines observations comportent une période de huit mois), on prélevait une certaine quantité des urines matinales (soir + nuit + matin), celles-ci, on le sait, étant les moins sujettes à des variations étendues. Quelques heures après, personnellement ou par intermédiaire, nous obtenions les échantillons et recueillions les renseignements sur l'état du malade et particulièrement sur les accès tant nocturnes que diurnes. Pour ce dernier point, des annotations étaient faites par l'entourage; les malades que nous ne pouvions pas visiter chaque jour recevaient du moins notre visite deux ou trois fois par semaine, et souvent davantage.

La récolte convenable des urines du matin fut parfois contrariée soit par accès nocturnes ou matinaux, soit encore parce que le sujet, en état d'hébétude ou de délire, était incapable de comprendre ce qu'on désirait de lui; parfois, enfin, on se heurtait tout simplement à la mauvaise volonté du malade.

Le mode de vie des malades (exercice, travail) variait évidemment avec l'état physique et intellectuel des sujets; aussi, faut-il considérer chacun des cas individuellement, ce qui trouvera place aux observations détaillées.

Tout en présentant des caractères généraux très semblables, l'alimentation ne fut pas dans tous les cas absolument identique pour tous les sujets; de même que pour le mode de vie, cette alimentation était en somme assez uniforme pour chaque malade considéré isolément. Ces détails trouveront également place aux observations individuelles. L'objection que l'on pourrait nous adresser, et tirée de la différence même de l'alimentation entre les malades, sera rencontrée plus loin ; mais il suffit de réfléchir un instant pour se convaincre que ces différences n'expliquent pas les résultats obtenus, quels qu'ils soient. De plus, nous y opposons les analyses parallèles et d'égale durée (trois à six mois), pratiquées également sur les urines du matin, provenant des personnes préposées à la garde des malades et soumises exactement au même régime alimentaire. Encore une fois, ces considérations ne rendent pas compte des résultats; elles se heurtent d'ailleurs à diverses observations qui se dégagent d'elles-mêmes de ces recherches et qui trouveront mieux place ultérieurement.

Les recherches se faisaient six à huit heures après l'émission; l'expérience nous a appris que l'on pouvait cependant attendre, sans inconvénient, plus longtemps, même jusqu'au lendemain. Ce n'est qu'exceptionnellement que nous nous sommes trouvé dans cette obligation : à peine une douzaine de fois sur une période de dix mois.

Etablissons d'emblée quelques divisions parmi les onze sujets (5 hommes, 6 femmes) qui servent de base à ce travail.

D'après les résultats fournis par ces malades, nous formerons trois groupes :

Groupe I : résultats positifs; il comprend cinq sujets.

Groupe II : résultats négatifs; il comprend deux sujets.

Groupe III : résultats intermédiaires; il comprend quatre sujets, dont trois présentent des résultats à tendance positive et un à tendance négative.

Nous faisons suivre ces observations de deux autres, qui, pour des considérations d'ordre extrinsèque, n'ont pu faire l'objet de recherches systématiques et poursuivies pendant une longue période.

Enfin, ces observations sont suivies de notes sur des sujets normaux qui, pendant plusieurs mois, ont consenti à servir de témoins dans une certaine mesure. La question du régime alimentaire se trouve résolue de cette manière.

Plus loin, enfin, dans la discussion des résultats, on rencontrera des notes recueillies sur des malades de tous genres, mais non épileptiques.

GROUPE I. — RÉSULTATS POSITIFS (1).

I. *(Graphique I.)*

A..., jeune fille, 33 ans. Epilepsie convulsive depuis l'enfance. Accès diurnes et nocturnes, peu fréquents, franchement convulsifs, d'intensité moyenne; période de stertor; pas de délire consécutif. Elle pressent ses accès deux jours à l'avance; s'alimente régulièrement. Poids varie de 45 à 50 kilogrammes. Nourriture peu animalisée (2).

Analyses quotidiennes pendant près de huit mois (de mars à octobre); voir graphique I.

Un coup d'œil jeté sur le graphique amène aussitôt la conviction : aux accès correspond presque toujours une élimination urinaire spéciale que les diazo-réactifs expriment par une réaction de couleur. Il en faut excepter une période marquée en pointillé et qui correspond à des expériences de caractère spécial, sur lesquelles nous reviendrons plus loin (chap. II, § 3).

En général, la réaction de couleur correspond au jour de l'accès; assez fréquemment, elle ne se montre qu'à partir du lendemain ou du surlendemain (20 mars, 7 et 26 mai, 12 octobre); parfois encore, mais plus rarement, elle précède l'accès (2 juin, 23 août, 9 septembre).

La hauteur de la courbe est ici, généralement assez élevée. Les urines offraient alors généralement des colorations de liquide rouge brunâtre; mousse, rosé plus ou moins pur. *Il arriva même parfois* (2 juin, 4 et 9 septembre, 12 octobre) *que la réaction fut franchement et simplement rouge intense pur (liquide), mousse d'un beau rose sans aucun mélange, telle qu'aurait pu l'offrir l'urine d'un tuberculeux.* (Pl., n°s 5, 6.)

Les réactions sont de courte durée; lorsqu'il n'y eut qu'un accès, la réaction ne dura guère qu'un jour. Le 16 mai, pour un accès, la réaction dura deux jours, mais fut de faible intensité. Les intensités maximales (cotées 4 au graphique) et qui ne se sont guère présentées que trois ou quatre fois sur une période de huit mois d'observations quotidiennes, persistaient telles environ un jour; d'autre part, ces réactions fortes ne

(1) Observations cliniques plus complètes dans mémoire in extenso.

(2) D'une façon générale, les repas du matin et du soir sont très semblables dans la plupart des ménages. La principale différence porte sur les repas du midi, qui sont plus ou moins animalisés, ou plus ou moins gras.

Matin : café-chicorée, lait, pain, graisse et lard.

Midi : soupe, lard, légumes, pommes de terre; porc salé ou autre charcuterie; hareng; viande de boucherie, très peu.

Après-midi : la même chose que le matin, le lard en moins.

Soir : une soupe au lait sous formes variables, particulièrement le lait battu ou le lait écrémé, avec addition de quelque féculent.

correspondent pas toujours à un nombre d'accès particulièrement élevé.

Nous avons dit plus haut que les réactions précédèrent parfois les accès d'épilepsie. Inversement, mais rarement, — quatre fois seulement (15 et 26 avril, 18 et 28 octobre) sur cette longue période d'observation, — nous avons noté des accès d'épilepsie sans correspondance avec une réaction de couleur.

II. *(Graphique II.)*

B..., homme, 32 ans. Epilepsie convulsive depuis l'âge de 4 ans. Idiotie. Hygiène générale et alimentation parfaites; régime plus carné et plus varié que chez I.

Accès convulsifs, violents, nocturnes et diurnes; relativement peu fréquents; période consécutive de stupeur.

Les observations comportent une durée de sept mois environ. Dans l'ensemble, les résultats de II sont assez semblables aux précédents.

D'une façon générale, les réactions sont ici de plus longue durée, mais, d'autre part, d'une intensité moindre que chez I. Comme chez I, les réactions correspondent généralement au jour de l'accès; fréquemment elles anticipent (16 avril, 18 mai, 1er juin, 20 et 26 juillet, 28 août, 3 septembre) de vingt-quatre heures; parfois aussi la réaction retarde de vingt-quatre heures (10 mai, 13 et 16 juin, 30 octobre).

Pour un accès bien isolé, la réaction ne dure guère que vingt-quatre heures (du moins à en juger par les urines du matin).

Du 10 au 19 mai, la courbe montra une série d'élévations en rapport avec une période d'accès très fréquents mais incomplets qui dura trois jours, avec des accès convulsifs au début comme aussi à la fin. Du 23 juin au 1er juillet, la récolte régulière des urines fut difficile; le malade se trouvait dans un état de stupidité dû à de fréquents vertiges; l'examen démontra une réaction particulièrement élevée le 25 juin (jour d'accès convulsif nocturne).

Le graphique comprend une période marquée en pointillé; comme pour I, cette période répond à certaines expériences sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement (chapitre II, § 3).

Dans l'ensemble, les réactions sont assez élevées. Nous n'avons rencontré qu'une fois seulement une diazo-réaction qui par la teinte du liquide et de la mousse se rapprochait beaucoup de celle qu'on rencontre dans l'urine des tuberculeux, celle-ci étant toujours prise pour type.

Les teintes intermédiaires (1 + à 2 +) se rencontrent ici plus souvent que chez I. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, cette échelle des teintes, qui va du jaune le plus pâle au rouge, répond assurément à des différences qualitatives; mais elle correspond bien plus à des différences quantitatives

de substance diazoable à coloration rouge; ceci est applicable particulièrement aux teintes 2 et 2 +. Ces faits seront examinés plus en détail dans les chapitres consacrés aux recherches d'ordre chimique (§ 3).

III. *(Graphique III.)*

C..., femme, 41 ans. Stigmates multiples de dégénérescence. Epilepsie depuis l'enfance. Accès convulsifs, d'une violence et d'une fréquence peu communes. Aussi, la malade est-elle entourée d'une surveillance proportionnée à la gravité de la maladie. Les accès sériés sont fréquemment suivis d'une période de confusion mentale qui dure plusieurs jours. Malgré les conditions assez variables, l'appétit est toujours excellent; la malade mange pour ainsi dire d'une façon automatique. Poids, 55 kilogr. environ. Régime alimentaire semblable à I.

Les accès se présentent fréquemment sous forme de périodes irrégulières dans leur apparition et dans leur durée. La récolte absolument régulière des urines rencontra souvent des difficultés, mais dont la persévérance de l'entourage vint généralement à bout.

A l'examen de ce graphique, on sera d'emblée frappé de la fréquence des réactions, ce qui répond d'autre part à l'état d'épilepsie presque incessant de la malade.

Recherchant alors les périodes d'accalmie relative (telles, par exemple, du 17 au 27 avril, du 11 au 26 juin, du 6 au 14 juillet, du 19 au 25 juillet, etc.), on constatera qu'elles sont exprimées par un tracé horizontal qui correspond au zéro (réaction nulle). Examinant d'autre part les périodes d'accès (du 8 au 13 mars, du 28 mars au 9 avril, du 28 avril au 8 mai, du 27 juin au 7 juillet, du 15 au 18 juillet, du 27 au 29 juillet, enfin la longue et grave période qui dura de la fin août jusque vers le 16 octobre), — si on examine, disons-nous, les tracés qui correspondent à ces périodes, on constatera que celles-ci se traduisent par des hauteurs de courbe qui varient de 1 à 2. Le caractère essentiel de ces périodes (accalmie ou crise) est, dans l'ensemble, parfaitement reproduit par le tracé, tellement qu'il serait presque possible de reproduire schématiquement le graphique en se guidant uniquement sur la notation des accès.

La hauteur de courbe dépassa rarement la notation 2. Deux fois cependant (26 et 28 juillet), au lieu d'une réaction mousse jaune intense (liquide renfermant cependant dans ce cas une certaine quantité d'azosubstance rouge, comme nous le verrons plus loin), nous avons rencontré une réaction franchement rouge-rose.

Une fois surtout (le 26 juillet), la réaction fut particulièrement intense, la mousse étant d'un rose franc (voir pl. n[os] 5, 6); aucune circonstance ne pouvait expliquer ce fait, lorsque deux jours après (28 juillet), la malade fut frappée d'un accès d'une violence telle, qu'on crut qu'elle succombait :

c'était le début d'un état de mal épileptique grave qui dura près de quatre heures. Le lendemain matin, la malade déjeuna comme si rien d'anormal ne s'était passé; les urines, qui la veille (28 juillet) avaient donné une réaction notée 3, montraient le 29 une réaction nulle.

Deux fois encore (nuit du 16 au 17 septembre, ainsi que du 29 au 30 septembre), il y eut quelques accès sériés qui durèrent au total une à deux heures; ils ne s'expriment pas par des hauteurs plus élevées dans la courbe. Mais il est à noter qu'ils font partie d'une très longue période, avec courbe continuellement élevée. On comprend que, dans ces conditions, de nouveaux accidents ne soient pas exprimés d'une manière spéciale dans le tracé.

On aurait tort d'exiger une concordance absolument rigoureuse entre ces divers ordres de faits. En biologie, il n'y a pas de résultats qui soient mathématiques; à part quelques faits de caractère bien déterminé, l'organisme ne répond pas indéfiniment d'une manière absolument proportionnelle aux actions physiques ou chimiques qui peuvent solliciter son activité.

IV. *(Graphique IV.)*

D..., femme, 35 ans. Grande et physiquement bien constituée; face légèrement bouffie, circulation parfois lente (subcyanose). Poids, 77 kilogr. Accès convulsifs peu fréquents; souvent précédés, mais surtout suivis de troubles psychiques. Démence; type du caractère épileptique.

La malade pressent ses accès d'épilepsie et demeure au lit durant toute la durée de la crise, même y prenant ses repas, sans qu'à cet égard rien ne soit modifié à son régime habituel.

Alimentation peu carnée; surtout végétale et lactée (comme I et III).

L'état délirant consécutif aux accès contraria souvent la régularité absolue des analyses durant les périodes de crises.

Nous en tenant aux faits tels que nous avons pu les noter, on verra que les périodes de crises se traduisent par des élévations variables dans les hauteurs de la courbe. Généralement peu élevées, ces élévations n'atteignirent guère les cotes supérieures que lors des crises quelque peu prolongées (24 mars au 1er avril, 27 septembre au 2 octobre, auxquelles on peut joindre celle qui les précéda de quelques jours). Quatre fois seulement (les 22, 23, 28 et 30 septembre), nous avons noté des réactions rouges à mousse rosée; le 30, j'observai du rouge absolument pur, mousse rose intense. Dans ces divers cas, surtout du 28 septembre au 1er octobre, la malade présenta des troubles psychiques particulièrement accusés.

A diverses reprises, notamment les 22 et 28 septembre, les fortes réactions précédèrent de vingt-quatre heures les accès; dans la plupart des

autres cas, les réactions se sont montrées le jour même, ou le lendemain, parfois le surlendemain.

On remarquera enfin que quelques accès d'épilepsie se sont produits sans introduire de modification à la courbe. Ceci s'accorde avec cet autre fait à savoir, que, d'une manière générale chez cette malade, les réactions urinaires sont peu élevées. Seuls, des paroxysmes quelque peu conséquents paraissent liés aux éliminations urinaires spéciales que nous étudions.

V. *(Graphique V.)*

E..., homme, 33 ans. Dès l'enfance, retard de développement psychique. A partir de la quinzième année, vertiges; diminution de l'intelligence.

Insensiblement, les accès ont pris un caractère convulsif; ils sont de courte durée et ne paraissent influencer en rien l'état du sujet. Poids varie de 50 à 53 kilogrammes. Le sujet s'occupe de menus travaux aux champs, sous la surveillance d'un de ses proches.

Comme pour les graphiques III et IV, il faut s'attacher surtout aux périodes d'accès et les comparer aux périodes de repos. A cet égard, ce tracé nous montre particulièrement deux périodes (du 6 au 15 avril, et du 28 mai au 4 juin), auxquelles correspondent des analyses à peu près régulières. Comparant ces deux périodes de crises aux longs intervalles d'accalmie, on voit un contraste évident : d'une part, des réactions qui varient de 1 au 2, donnant même une fois du 4 (réaction absolument pure, le 3 juin); d'autre part, le zéro absolu correspondant aux périodes intercalaires.

A ces deux périodes, nous aurions pu en ajouter une troisième (du 27 avril au 7 mai) si elle n'avait présenté trop d'irrégularités dans la récolte des urines; telles quelles cependant, les indications permettent, avec très grande vraisemblance, de rapprocher ces résultats de ceux des deux autres périodes.

GROUPE II. — RÉSULTATS NÉGATIFS (1).

Ce groupe comprend deux sujets parmi les onze sur lesquels ont porté nos recherches. Dans les deux cas, les observations comportent une durée de cinq mois et demi d'analyses quotidiennes.

VI.

F..., femme, 31 ans. Physiquement se présente bien. Epilepsie depuis plusieurs années. L'intelligence est assez bien conservée. Accès rares, très violents, précédés, mais surtout suivis d'une période de confusion mentale. Santé florissante. Alimentation assez carnée. Poids varie de 65 à 68 kilogrammes.

---

(1) Rappelons que le mémoire in extenso renferme des notes cliniques plus détaillées que celles consignées dans le présent travail.

Les urines du matin, examinées dans les mêmes conditions que celles des malades précédents n'ont jamais donné de réaction de couleur — ni jaune, ni rose — avec les diazo-réactifs. Nous nous refusons, en effet, à accorder plus d'importance qu'il ne convient à de simples soupçons de coloration, qu'un œil exercé peut seul apprécier, et qui se sont parfois montrés peu après (3 à 4 jours) un ou plusieurs accès.

VII.

G..., homme, 19 ans, bien constitué. Epilepsie depuis plusieurs années. Accès vertigineux très nombreux ; accès convulsifs assez fréquents, mais ne laissant guère de troubles psychiques après eux. Intelligence suffisante Alimentation très semblable à VI; poids varie de 60 à 65 kilogr.

Les résultats sont très semblables à ceux du sujet précédent. Parfois aussi, comme chez VI, on note une tendance à quelque réaction de couleur qui concorde précisément avec une fréquence plus grande de l'épilepsie. (Voir notamment les 25 mars, 13 avril, 17 août.) Par eux-mêmes, ces résultats sont assurément dépourvus de toute signification; mais rapprochés de ceux décrits dans le premier groupe (résultats positifs), ils ne sont pas dépourvus de tout intérêt.

Ils sont d'ailleurs confirmés par les observations que nous avons eu l'occasion de faire quelques semaines plus tard chez ce même malade, alors qu'il présenta un état de mal épileptique sous forme d'accès vertigineux, avec quelques secousses de la tête, de la face ou d'un segment de membre.

Du 10 au 15 septembre, ce malade eut des accès vertigineux particulièrement fréquents : de cinquante à soixante par jour (le 10), ils s'élevèrent à plus de cent les journées du 13 et 14; température normale; pouls : 80. Etat semi-conscient; automatisme; tendance à alimentation excessive. Durant ces jours et les suivants, nous n'avons pas constaté de franche réaction de couleur : une seule fois seulement, le 16, nous avons noté, avec le para-, une réaction simplement jaune, au premier degré. Sous de nombreux rapports donc, ce cas se rapproche du précédent; comme ce dernier, et malgré quelques indications intéressantes, nous n'hésitons pas à le classer parmi les résultats négatifs.

GROUPE III. — RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES.

§ 1. — Résultats a tendances positives.

VIII. *(Graphique VI.)*

Ce cas pourrait rentrer aisément dans le groupe des résultats franchement positifs; nous avons préféré l'en écarter pour conserver au premier

groupe un caractère un peu schématique peut-être, mais d'autant plus net, plus démonstratif.

H..., homme, 51 ans. Accès d'épilepsie depuis de très nombreuses années (enfance?). Multiples stigmates de dégénérescence. Langage très réduit. Circulation défectueuse; phénomène de la main dite succulente. Alimentation presque exclusivement végétale et lactée.

D'une façon générale, la courbe des réactions correspond sensiblement à celle des accès. On pourrait cependant faire remarquer que chez ce malade les réactions de couleur paraissent d'assez longue durée comparativement au nombre relativement restreint des accès; ce qu'on pourrait plus justement exprimer en disant que la réaction, au lieu de se traduire en hauteur, s'exprime en largeur.

L'intensité des réactions atteint fréquemment le degré 2, et le dépasse même.

Comparant les résultats détaillés (tableaux VIII) aux tableaux dressés parallèlement d'après les expériences concomitantes exécutées sur un sujet normal (N^3) soumis au même régime alimentaire, le contraste apparaît aussitôt; les tableaux N^3 sont d'ailleurs identiques aux tableaux N^2 et N^1, qui se rapportent également aux sujets normaux (témoins) : à part quelques légères inflexions (o + à 1), les réactions sont nulles. Au contraire, les tracés III, V (auxquels on joindrait aisément VIII, le présent) montrent des courbes dont le dessin et la hauteur reproduisent assez exactement l'allure de la maladie.

On remarquera enfin une période marquée en pointillé, s'étendant du 20 juin au 12 juillet : elle correspond à des expériences à l'aide de tannigène (0,50 gr. à 1 gr. par jour). Bien que durant cette période de trois semaines le sujet n'ait présenté que trois accès d'épilepsie, les urines ont montré d'une façon presque continue une réaction de couleur assez élevée (de 1 à 2), due vraisemblablement à des produits de décomposition du tannigène. Ce résultat concorde avec celui obtenu chez le sujet VII, au cours d'ingestion de tanin (1).

IX. *(Graphique VII.)*

I..., jeune fille, 26 ans. Epilepsie convulsive depuis une dizaine d'années. Conformation cranienne défectueuse, asymétrie faciale. Démence.

Les accès sont souvent d'une grande violence et sont parfois suivis d'une période de confusion mentale persistant plusieurs jours; automatisme. Quoique anémique, état de santé passable. Poids varie de 44 à 45 kilogrammes. Règles irrégulières.

---

(1) Voir mémoire in extenso pp. 34 et 46 (action du tanin intus, et in vitro).

Les accès se présentent presque toujours durant une dizaine de jours consécutifs, formant ainsi une période assez nettement distincte des périodes intercalaires, qui sont généralement assez étendues.

Examinant les longues périodes d'accalmie (avril, mai, première moitié de juin, mi-juillet, courant d'août, seconde moitié des mois de septembre et octobre), nous constatons que durant ces périodes, les réactions diazoïques de l'urine sont nulles Mais aux approches de périodes d'accès (vers les 17 et 20 juin, 5 et 11 juillet, 25 et 30 juillet, 21 août, début d'octobre, novembre), une diazo-réaction d'intensité et de caractères variables, souvent rose, se montre dans les urines. Les périodes d'accès sont faciles à reconnaître d'emblée : de la fin juin à mi-juillet, fin juillet et août, mi-septembre, début d'octobre et de novembre, mi-novembre, première moitié de décembre. Certes, les réactions ne se montrent pas toujours d'une intensité proportionnelle aux périodes d'accès. D'autre part, au cours d'une période d'accès incomplets (du 9 au 15 septembre), nous avons observé une réaction spécialement élevée (notée 4), coïncidant exactement avec un jour d'accès convulsifs francs.

De plus, du 16 au 23 novembre nous avons noté une série de réactions légères dans l'ensemble, mais particulièrement marquées au début, c'est-à-dire aux jours d'accès.

Dans un ordre de faits opposés, nous avons observé chez cette malade des périodes d'accès sans qu'une réaction apparaisse dans les urines : ce fut notamment le cas à la fin de mai, début de juin, début d'octobre, début de décembre. Nous ignorons les motifs de ces variations.

On le voit, l'ensemble des résultats classe ces derniers dans le groupe des intermédiaires entre les résultats franchement positifs et ceux à tendances négatives. La tendance générale permet de ranger cette observation dans la catégorie des résultats de caractère positif.

X.

J..., femme, 41 ans. Epileptique depuis la jeunesse; il s'agit d'un cas d'idiotie. Asymétries craniennes et faciales.

Les accès convulsifs sont peu fréquents; souvent simplement mensuels et sans concordance avec les époques menstruelles. Intelligence des plus réduites; réglée régulièrement. Poids : 50 kilogr.

Cette malade a été l'objet d'observations intermittentes pendant plusieurs mois (de février à fin juin 1903). Ces recherches nous ont toujours donné des résultats négatifs, c'est-à-dire absence de réaction correspondant à une absence d'accès. Le hasard n'a pas voulu que ces essais correspondent à un jour d'accès ou simplement proche.

A partir du mois de juillet, les recherches furent plus suivies, et alors aussi des résultats positifs se dégagèrent peu à peu. C'est ainsi, qu'à diverses reprises, une réaction rosée sinon franchement rose se montra dans l'urine, en concordance d'autre part avec des accès d'épilepsie.

Ces réactions précédèrent parfois de un ou deux jours les accès; le plus souvent elles se montraient endéans les vingt-quatre heures; parfois enfin la réaction fut nettement post-paroxystique.

D'une manière générale, les réactions furent de faible intensité, tellement que nous n'hésitons pas à reconnaître que seule une grande habitude pouvait assigner à ces réactions la valeur qui leur revenait. L'ensemble des recherches fut certainement de caractère positif, et cependant, nous préférons ranger le cas dans le groupe intermédiaire, ne voulant pas charger la démonstration d'éléments sujets à contestations. Présentée et formulée avec ces réserves, la démonstration demeure ainsi en deçà de la vérité.

§ 2. — Résultats a tendances négatives.

XI.

K..., homme, 25 ans. Epilepsie dès l'enfance, idiotie; asymétries craniennes et faciales. Santé chétive. Son état de gâtisme contraria fréquemment la récolte des urines en état convenable pour l'examen.

Accès convulsifs fréquents; souvent en série; tant nocturnes que diurnes.

De tous les malades en expérience, c'est le seul qui ait été soumis à un traitement bromuré continu (2 à 5 gr. le soir).

A dire vrai, ce cas apporte quelque trouble dans les résultats. Non seulement on note l'absence de réactions rosées ou roses malgré la grande fréquence des accès (mois de juillet), mais très souvent on constate l'absence absolue de toute réaction, quelque faible qu'elle puisse être.

A cet égard donc, ce sujet rentre bien dans la catégorie des résultats négatifs. Et cependant, si par la pensée on élevait uniformément de quelques degrés toutes les réactions rencontrées chez le malade, les hésitations d'interprétation se dissiperaient en grande partie. On pourrait dire peut-être que si les réactions urinaires sont particulièrement faibles chez ce sujet, c'est que cet organisme ne participe aux troubles généraux de l'épilepsie qu'en rapport avec la vitalité de ses tissus et de ses cellules. De fait, ce malade est anémique, chétif, dans un état de santé vraiment misérable.

Nous avons cependant rencontré deux fois (3 et 8 juin) des réactions nettement rosées : ces jours font partie d'une période d'accès (fin mai

à mi-juin). A cet égard, ce sujet se comporte comme les malades à résultats positifs.

Ce cas chevauche, semble-t-il donc, à la fois dans les deux groupes. Pour ne pas encourir le reproche de forcer la démonstration, nous nous déciderons à le placer dans la catégorie des résultats négatifs.

Observations complémentaires chez quelques épileptiques dans diverses conditions.

Nous rangeons ici quelques observations de même ordre que les précédentes, mais qui, pour divers motifs, n'ont pu faire l'objet d'analyses quotidiennes ou même quelque peu suivies. Telles quelles cependant, elles ne seront pas sans intérêt : l'une d'elles vient grossir le groupe des résultats positifs; l'autre, au contraire, entre dans le groupe des résultats nettement négatifs.

XII.

(Epilepsie rare, résultats négatifs. Etat de mal, résultats positifs.)

L..., homme, 18 ans ; épilepsie convulsive s'est manifestée il y a quatre à cinq ans. Accès très rares suivis de confusion mentale. En dehors de cet état, sujet calme, intelligence bornée ; s'occupe de menus travaux.

Des examens d'urines pratiqués à diverses reprises, au hasard des circonstances (en dehors des jours d'accès), n'ont jamais montré de diazo-réaction.

Nuit du 15 au 16 novembre 1903, le sujet présente quatre accès convulsifs violents. Dans la matinée du 16, plusieurs accès ; s'alimente ; le soir, température : 39°2 ; pouls : 80 environ. Les urines ne montrent aucune diazo-réaction.

Lendemain : pas de nouveaux accès. Le malade est levé, s'alimente convenablement; état hallucinatoire persiste. Les urines présentent avec les réactifs diazoïques une réaction rose nette et pure.

XIII.

(Epilepsie peu fréquente ; résultats toujours négatifs.)

M..., homme, 57 ans. Epilepsie convulsive depuis l'âge de 15 ans. Torpeur intellectuelle; caractère difficile. Accès peu fréquents; période intercalaire parfois de trois à quatre semaines.

Les urines pré-paroxystiques (1 à 2 heures), non plus que les urines post-paroxystiques (idem), non plus enfin que les urines recueillies dans les périodes intercalaires, n'ont jamais donné de réaction de couleur avec les réactifs diazoïques.

Pour être complet, nous devrions mentionner encore les très nombreux

essais que nous avons faits sur des urines d'épileptiques recueillies au hasard des visites. Malgré l'intérêt qui se dégage de cet ensemble, nous préférons ne pas faire entrer ces résultats en ligne de compte, les recherches systématiques nous ayant appris combien la prudence est de nécessité en pareille matière.

Recherches chez des sujets normaux.

En possession d'un certain nombre de résultats positifs, et dans le but d'éliminer l'influence des circonstances accidentelles de nature extrinsèque (particulièrement l'alimentation) qui auraient pu éventuellement introduire quelque trouble dans ces résultats, nous avons jugé indispensable de faire parallèlement les mêmes recherches chez quelques sujets normaux soumis au même genre de vie que les malades.

Nous nous sommes adressé à trois sujets dont l'âge les rapprochait beaucoup des malades confiés à leur garde et surveillance.

Le premier, N^1, 40 ans, sujet témoin de la malade III, de 2 ans plus âgé qu'elle; ces expériences ont duré quatre mois et demi.

Le second, N^2, 28 ans, témoin du malade V; ces expériences ont duré un mois et demi.

Le troisième, N^3, 41 ans, témoin du malade VIII, 51 ans; ces expériences durèrent trois mois.

Tous ces sujets jouirent d'une bonne santé durant toute la durée des expériences. Ils se livraient au travail des champs et s'alimentaient exactement comme les malades confiés à leurs soins. En dehors de très légères teintes jaunes que donnent parfois les urines les plus normales avec les diazo-réactifs, nous n'avons jamais rencontré chez eux des réactions quelque peu anormales ou même simplement excessives, comparables à celles que présentaient souvent les malades à l'occasion des accès d'épilepsie.

Ces recherches de contrôle nous ont également appris — simple confirmation d'ailleurs — que les urines de l'homme sain, en état de santé parfaite, ne présentent jamais de diazo-réaction rouge-rose semblable ou même simplement approchante de celle observée dans les urines pathologiques.

Un examen comparatif des tableaux-annexes des sujets N^1, N^2, N^3, d'une part, — des sujets III, V, VIII, d'autre part, — nous permet donc d'éliminer toutes les influences extrinsèques agissant à égal degré sur les uns et les autres; la différence ressortit tout entière des malades eux-mêmes, et plus spécialement de leur état d'épilepsie.

Et s'il était nécessaire d'insister encore sur ce point, nous invoquerions

les cas IX et X du présent mémoire : deux malades, deux femmes épileptiques, vivant sous le même toit, d'une vie et d'un régime alimentaire absolument identiques. Un coup d'œil jeté sur les tableaux respectifs les différencie considérablement dans les résultats.

Avant de clore ce chapitre, il ne sera pas inutile de prévenir quelques *objections* de nature et de portée variables.

Il est un premier fait, à savoir : *la diazo-réaction ne se rencontre jamais chez un individu absolument sain*. Ceci est un fait acquis; les formules adoptées actuellement pour les réactifs préviennent d'une manière absolue les erreurs de la technique primitive.

La seconde objection est tirée de l'*état de santé* des sujets, ce qui prévient l'hypothèse que les malades pourraient être atteints de tuberculose. Mais rien n'autorise à le supposer; ils jouissent tous d'une bonne santé, contrôlée par des pesées à intervalles variables. Voici près de deux ans que ces sujets sont l'objet d'une observation toute spéciale : or, chez aucun d'eux, ni le poids, ni l'état de santé n'ont laissé en rien à désirer. Au surplus, cette hypothèse serait inconciliable avec les caractères particuliers de la diazo-réaction que nous avons rencontrée (§ 3) ainsi qu'avec les circonstances d'apparition.

Une troisième objection pourrait être tirée de l'*état mental* spécial des malades. En dehors de nos expériences sur les épileptiques, nous avons fait de très nombreuses recherches sur des aliénés de différentes catégories à l'état de santé : délirants, déments, imbéciles, idiots. Jamais, chez ces individus, bien portants pour le reste, nous n'avons rencontré une diazo-réaction comparable même de loin avec celle observée chez les épileptiques; nous avons souvent rencontré chez eux des réactions jaune pâle, telles qu'on en observe chez des individus sains.

Enfin, nous avons fait des recherches semblables chez des *aliénés de diverses catégories à l'état de maladie*.

Nous avons rencontré une diazo-réaction rose intense dans deux cas de *refus d'aliments* persistant depuis plusieurs jours; dans ces deux cas la réaction était d'un beau rose pur et intense, d'une teinte comparable à celle qui s'observe dans la tuberculose. Ajoutons qu'en dehors de cette période d'inanition partielle et passagère, ces sujets jouissent encore d'une bonne santé et ne peuvent notamment, à aucun titre, être suspectés de tuberculose.

Nous avons rencontré enfin une diazo-réaction au cours de quelques *maladies incidentes;* leur énumération est d'intérêt secondaire ici. Les détails se trouvent consignés dans le mémoire in extenso.

En dehors de l'épilepsie — où elle affecte un caractère spécial — et malgré la grande diversité des états morbides où nous avons recherché la diazo-réaction, les cas où nous l'avons retrouvée avaient ceci de commun : *une désassimilation particulièrement active de l'organisme, un autophagisme intense.*

§ 3. — ETUDE CHIMIQUE DE LA DIAZO-RÉACTION ET DE L'AZO-SUBSTANCE OBTENUES DANS L'URINE DES ÉPILEPTIQUES.

Après avoir constaté l'existence d'une réaction diazoïque, nous avons cherché à identifier jusqu'à un certain point la ou les substances qui, avec les diazo réactifs, donnaient lieu à une réaction de couleur; tout au moins, dans les étroites limites où nos moyens de travail nous obligeaient, nous avons cherché à connaître si ces substances jouissaient des mêmes propriétés physico-chimiques que les substances analogues contenues dans les urines des tuberculeux, ces dernières étant prises pour type.

Nous examinerons d'abord comment ces substances se comportent vis-à-vis de divers réactifs (charbon animal, tanin, permanganate de potassium, acide chromique, eau oxygénée, glucose).

Nous verrons ensuite ce que devient cette substance dans les urines abandonnées à elles-mêmes, et d'autre part, le moyen de l'y conserver. Enfin, par un dissolvant approprié, nous avons cherché à isoler l'azo-substance rouge, et nous avons recherché quelqu'une de ses propriétés.

Pour le dire dès ici même, une conclusion affirmative se dégage de ces recherches, et nous disons : puisque cette ou ces substances à réaction diazoïque, qui se montrent dans l'urine de certains épileptiques, se comportent d'une manière semblable — mais non absolument identique — vis-à-vis des mêmes agents chimiques et physiques que la ou les substances analogues contenues dans l'urine des tuberculeux, nous concluons que les premières appartiennent au même groupe chimique que les secondes.

Charbon animal. — Si on filtre une urine d'épileptique à diazo-réaction sur du charbon animal pur, le charbon retient absolument toutes les substances à diazo-réaction, aussi bien celles à réaction jaune que celles à réaction rose. D'autre part, si on reprend le charbon par l'eau, par l'alcool éthylique, par l'éther, ou par l'alcool amylique (le motif de ce choix apparaitra plus loin), on ne retrouve pas dans le filtrat la substance à diazo-réaction.

Ces faits sont conformes à ceux observés pour l'urine des tuberculeux.

Tanin. — 1° L'addition d'une très faible quantité de tanin à une urine

qui donne une diazo-réaction parfaite (L. rouge, M. rose) empêche la réaction de se produire. Le fait est particulièrement évident lorsqu'on opère sur une urine qui donne une réaction nette mais faible.

Il faut avoir soin de n'employer qu'une minime quantité de tanin (quelques paillettes suffisent), attendu que cette substance provoque par elle-même, à l'addition des réactifs diazoïques, une coloration jaune brun qui gênerait les observations ultérieures.

2° L'addition de tanin à une urine qui donne une réaction orange plus ou moins foncée (notation 1 +, 2, 2 +) empêche la production du rouge dans la réaction; seule, une coloration jaune peut se produire, due, partie au tanin lui-même, partie aux substances qui, par elles mêmes, donnent une réaction jaune et qui échappent à l'action du tanin.

Il est possible cependant que le tanin agisse également sur quelques composés qui donnent simplement une coloration jaune. Notre impression est qu'il en est réellement ainsi, sans pouvoir en fournir une démonstration bien nette.

3° Si, au lieu d'ajouter le tanin avant la réaction, on l'ajoute après, la coloration rouge persiste. Une très légère réserve n'est peut-être pas inutile, par ce fait, que le tanin ainsi post-ajouté provoque une coloration brun verdâtre qui contrarie une observation rigoureuse; par une série d'essais, et en tâtonnant, on parvient cependant à se faire une conviction. Le tanin agit donc sur la substance que nous dirons diazoable; il est inactif vis-à-vis du composé azoïque une fois formé.

Ces faits sont conformes à ceux observés pour les diazo-substances contenues dans l'urine des tuberculeux.

Substances tannigènes, intus. — Si un sujet tuberculeux dont l'urine présente la diazo-réaction fait usage de préparations riches en tanin (telles, par exemple, la décoction de feuilles de *Uva Ursi*, la décoction de quinquina, la teinture aqueuse de ratanhia), la diazo-réaction disparaît (BURGHART).

Nous avons donc administré à plusieurs sujets épileptiques une potion composée comme suit : Vin de quinquina, 270 grammes; teinture aqueuse de ratanhia, 30 grammes. Agiter. Prendre tous les jours environ 40 à 45 gr.

Les périodes d'expérimentation sont représentées en pointillé sur les graphiques (A..., graphique I, du 10 juin au 13 août; B..., graphique II, du 21 août au 23 octobre).

Or, nous avons constaté que chez A..., comme aussi en partie chez B.., les réactions rosées et rouges disparurent à partir du moment de l'emploi de cette potion; l'action fut moins nette cependant chez B...

que chez A... Il nous a semblé cependant, — et, à cet égard, les deux expériences se confirment mutuellement — qu'à la longue, après quelques semaines d'usage, l'action de ces produits semblait s'atténuer. Est-ce dû à un défaut de transformation du tanin en acide gallique ou à quelque autre cause? — Nous ne saurions le dire. Toujours est-il que le fait, en lui-même, est un élément qui, s'ajoutant à d'autres, permet de rapprocher la diazo-réaction des épileptiques de celle observée chez les tuberculeux.

Nous avons fait également un essai chez la malade C .. à diazo-réaction jaune intense. En présence d'un résultat négatif, après quinze jours d'emploi, nous avons arrêté l'expérience.

Soit dit ici, que l'administration de tanin comme tel (30 centigr. *pro die*, observ. VII) (1) ou de tannigène (1 gr. *pro die*, observ. VIII) introduit dans l'urine des composés (acide gallique) tels, que ces urines traitées par les réactifs diazoïques donnent des diazo-réactions jaunes; preuve — soit dit en passant — que l'absorption du tanin par l'intestin est réelle, bien que parfois contestée.

D'autre part, nous savons que le tanin comme tel, en minime quantité (quelques milligrammes) donne avec les réactifs diazoïques une coloration jaune brun.

Permanganate de potassium. — On sait qu'une minime quantité de $KMnO_4$ (quelques paillettes suffisent pour 25 c.c. d'urine), ajoutée à des urines de tuberculeux à diazo-réaction marquée, leur fait perdre la propriété diazo-réactionnelle.

La similitude est complète avec l'urine des épileptiques; ici aussi quelques paillettes ajoutées à 25 c.c. d'urine suppriment d'une manière absolue et définitive la diazo-réaction préexistante.

Mais la réaction une fois opérée, la quantité de $KMnO_4$ qui eût suffi à prévenir cette diazo-réaction, ne peut détruire l'azo-substance formée. (Il est évident qu'en employant des quantités plus fortes on y parviendrait : comme toutes les substances organiques, les composés azoïques subissent finalement l'action oxydante du $KMnO_4$.)

La démonstration de ce fait est d'ailleurs plus nette encore si on emploie l'eau oxygénée. Nous disons plus nette, — non plus certaine, — car, contrairement à ce qui se produit pour le $KMnO_4$, l'eau oxygénée, même en forte quantité, ne provoque pas de coloration étrangère qui vienne troubler l'observation.

---

(1) Voir Mémoire in extenso, p. 34.

Eau oxygénée. — Nous nous sommes servi d'une eau oxygénée fraîchement préparée et de forte concentration. Tous les essais ont été exécutés endéans les quarante-huit heures à l'aide du même produit.

L'addition de quelques gouttes de H_2O_2 à des urines d'épileptiques qui, avec les réactifs diazoïques, donnent de fortes réactions jaunes (notations 1, 1 +, 2, 2 +), prévient cette coloration, tout au moins dans une large mesure.

Mais une fois la réaction de couleur jaune obtenue, H_2O_2 est absolument incapable de la faire disparaître.

L'action de H_2O_2 sur l'urine des tuberculeux à réaction rouge, mousse rose (net) est identique à celle signalée déjà pour $KMnO_4$: 4 centimètres cubes d'urine + 8 gouttes H_2O_2 + 1 c.c. NH_3 + réactif diazoïque = réaction encore nette mais fortement diminuée, comparaison faite avec même échantillon d'urine additionné de quantité égale d'eau distillée.

La réaction est presque nulle si on ajoute 1 centimètre cube H_2O_2 et qu'on laisse l'urine et H_2O_2 en contact pendant cinq minutes ; elle est nulle avec 2 centimètres cubes H_2O_2 en contact pendant cinq minutes. Contrôle fait avec la même quantité d'urine additionnée de 2 centimètres cubes d'eau distillée, on constate ici encore une très forte réaction. Par conséquent, en quantité suffisante, et demeurant en contact un temps suffisamment long, l'eau oxygénée détruit la matière diazoable.

D'autre part, une fois la diazo-réaction obtenue, H_2O_2 est incapable de détruire l'azo-substance ainsi formée.

Ces résultats s'appliquent exactement aux urines des épileptiques, soit qu'elles donnent une réaction jaune-rouge, soit qu'elles donnent une réaction rouge (L. rouge, M. rose net, pur). Dans cet ordre de faits, il nous a paru que la substance diazoable à réaction rose, rencontrée chez les épileptiques, est moins résistante que celle observée dans l'urine des tuberculeux, étudiée dans les mêmes conditions. La teinte rose de la mousse est d'ailleurs quelque peu différente. D'autre part, il nous a été impossible de détruire l'azo-substance rouge une fois formée. (Une cause d'erreur dont il faut tenir juste compte, c'est que la coloration rose s'atténue spontanément et assez rapidement, en quelques minutes, sous l'action de la lumière.)

Acide chromique, CrO_3. — A une urine d'épileptique qui donne forte réaction diazoïque, L. rouge, M. rose (B..., 14 juin), ajoutons une très faible quantité de CrO_3 (moins d'une tête d'épingle pour 4 centimètres cubes d'urine) : la réaction diazoïque ne se produira plus (L. jaune brun, M. incolore, 0).

CrO_3 se comporte donc vis-à-vis de la substance diazoable de la même manière que $KMnO_4$ et H_2O_2, ce qui d'ailleurs était à prévoir.

Cette action, CrO_3 la manifeste également pour la diazo-substance contenue dans l'urine des tuberculeux.

D'autre part, et toujours en conformité avec ce que nous avons signalé pour $KMnO_4$ et H_2O_2, une fois la réaction obtenue, CrO_3 ne détruit pas la coloration rouge. En augmentant la quantité de CrO_3, on introduit une difficulté d'appréciation exacte résultant de la coloration jaune que CrO_3 communique par lui-même au liquide. Mais, nous basant sur les résultats obtenus par les autres agents d'oxydation qui échappent à cet inconvénient, nous pouvons affirmer que le CrO_3 ne se comporte pas autrement que les précédents

A raison de la coloration jaune que CrO_3 donne aux liquides où on l'introduit, le mode d'action de cette substance ne saurait être étudié pour les urines à réaction diazoïque jaune.

Glucose. — Une action semblable à celle que produisent les agents de réduction précédemment signalés (tanin, permanganate, etc.) est obtenue par le glucose. Qu'on introduise un petit fragment de glucose dans 4 centimètres cubes d'urine à réaction diazoïque, que l'on chauffe légèrement quelques secondes, que l'on recherche ensuite la diazo-réaction suivant le procédé ordinaire : la réaction ne se produira pas.

Nous avons constaté un fait analogue pour la diazo-réaction dans la tuberculose. Toutefois, ici, le résultat est moins parfait. Il est des plus nets cependant lorsqu'on opère sur une urine à réaction très faible (en diluant) : dans ces conditions, l'addition de quelques centigrammes de glucose pour 4 centimètres cubes d'urine (chauffer *rapidement*) prévient d'une manière complète la diazo-réaction.

Urines abandonnées à elles-mêmes. — Ayant constaté à diverses reprises une diazo-réaction dans l'urine de certains épileptiques, il était naturel de rechercher pendant combien de temps la réaction pouvait se déceler, ou, d'une manière plus générale, quelles modifications éventuelles elle pouvait subir sous l'influence de la fermentation urinaire.

Travaillant le plus simplement possible, nous nous sommes donc borné à laisser les échantillons d'urines dans des flacons garantis par un simple bouchon de liège, et les abandonnions sur un rayon dans la dépendance qui nous servait de laboratoire. Dans ces conditions, nous avons constaté que la diazo-réaction de l'urine des épileptiques disparaît

rapidement, parfois en déans vingt-quatre à quarante-huit heures. Et ceci est encore un caractère qui rapproche ces substances de celles qui se rencontrent dans les urines des tuberculeux, ainsi que nous nous en sommes personnellement assuré.

Nous avons recherché, dès lors, le moyen de la conserver dans les urines. A cet effet, nous nous sommes adressé à divers produits incapables de modifier par eux-mêmes la diazo-réaction, à savoir : l'acétone, l'alcool, le formol, l'éther, le chloroforme.

Il serait fastidieux autant qu'inutile de donner les nombreux tableaux qui consignent les essais variés tentés pour chacune de ces substances. De ces différents produits, il n'y en a qu'un seul qui réponde à peu près entièrement au desideratum, à savoir : le chloroforme.

1° L'acétone, même en proportion de 5 %, n'empêche pas la destruction de la substance diazoable, au bout de deux à trois semaines.

2° L'alcool (5 %) donne des résultats satisfaisants pour quelques jours ; puis la réaction disparaît et il se forme une diazo-réaction secondaire de teinte rouge différente de la réaction primaire.

3° Le formol exerce une action manifestement défavorable ; déjà après quelques instants de contact, la réaction diazoïque de l'urine est sensiblement diminuée ou tout au moins altérée ; il est possible que cette action soit due à la forte réaction acide du formol.

4° Ether : les résultats sont inconstants.

5° Chloroforme : le chloroforme donne des résultats presque parfaits ; les plus faibles diazo-réactions se retrouvent intactes encore après plusieurs mois (cinq à six mois). Ce fait, nous l'avons observé à de nombreuses reprises, tant sur l'urine des tuberculeux que sur l'urine des épileptiques, dont les réactions sont plus faibles et souvent moins pures que celles observées chez les tuberculeux. L'addition d'une très faible quantité de $CHCl_3$, non seulement retarde la disparition de la diazo-réaction, mais prévient d'une manière absolue la formation de diazo-réactions secondaires plus ou moins étrangères à la première. Il est vraisemblable que c'est simplement par son action anti-fermentescible que $CHCl_3$ agit, encore que l'on doive remarquer que le formol à 2 % possède également cette action, sans cependant empêcher l'altération de la réaction (disparition, ou formation de réactions secondaires).

La quantité de $CHCl_3$ à ajouter à l'urine est d'environ $^1/_{100}$. Si l'on descend à la proportion de $^1/_{120}$ $^1/_{150}$, la diazo-réaction persiste ; mais elle perd insensiblement ses caractères primitifs pour donner lieu à une diazo-réaction secondaire de caractères différents de la réaction primaire

Des urines de tuberculeux, additionnées de $CHCl_3$ à la proportion de 1 °/o, ont conservé pendant cinq mois leur pouvoir diazo-réactionnel aussi intense qu'au premier jour. Au delà de cette période, la disparition se fait insensiblement; toutefois, après sept mois, bien que peu marquée, elle était cependant encore certaine. Il serait superflu d'ajouter que les mêmes urines, comme telles et conservées dans les mêmes conditions, avaient perdu leur propriété diazo-réactionnelle en déans une huitaine de jours, souvent même plus tôt (voir plus haut).

Des essais semblables avec des urines d'épileptiques nous ont donné des résultats absolument identiques : intégrité de la réaction pendant cinq à six mois environ; disparition vers le septième mois. Remarquons enfin que cette disparition n'est pas due à la fermentation ordinaire des urines; celles-ci ont conservé leur aspect normal et n'offrent apparemment aucun signe de décomposition.

Alcool amylique. — La similitude des caractères physico-chimiques que nous avons constatés jusqu'ici entre la ou les substances à diazo-réaction chez les épileptiques et chez les tuberculeux, ne se retrouve plus ici.

A 4 centimètres cubes d'urines du sujet B... (10 juin) à diazo-réaction (L. rouge, M. rose), ajoutons 2 à 3 c.c. d'alcool amylique et agitons quelques instants; additionnons ensuite 1 c.c. NH_3 + 4 c.c. réactif diazoïque : le tout prend une coloration rouge vineux, pas de mousse. Le liquide se divise bientôt en deux couches : la couche inférieure est brun pâle; la couche supérieure, formée par l'alcool amylique, présente une coloration rouge intense. Après vingt-quatre heures de repos, la séparation est déjà des plus nettes.

On peut également — la chose nous semble même préférable — ajouter l'alcool amylique aussitôt après avoir opéré la réaction.

Recueilli soigneusement et gardé dans un petit tube (15 millimètres de diamètre intérieur), le liquide offrit la teinte(1) que nous avons fait très exactement reproduire à la planche, n° 1*a*. Ce tube restant exposé à la lumière ordinaire d'une chambre, nous avons constaté des modifications de teinte que, de jour à autre, nous avons fait fixer très exactement par l'aquarelle. Nous avons obtenu ainsi une échelle de teintes décroissant du rouge au jaune. Ce degré était atteint au dixième jour, puis la teinte s'est effacée de plus en plus.

---

(1) L'examen à la lumière directe du jour donne lieu à des erreurs notables d'appréciation ; ces inconvénients sont écartés si on examine à la lumière réfléchie sur une surface de porcelaine bien éclairée.

Comme donc dès le troisième jour une modification très nette s'était établie, nous avons alors repris l'expérience, dans les mêmes conditions, avec la même urine. Comparant la teinte alors obtenue (1*b*) à celle observée trois jours auparavant (1*a*), on constatera déjà une différence : la seconde n'est plus aussi pure que la première. Le liquide ayant été également réparti dans deux tubes d'égal diamètre, l'un de ceux-ci fut placé sur une tablette de fenêtre, et l'autre dans l'obscurité, dans un tiroir. Tandis que le premier s'altérait assez rapidement (même temps à peu près que dans le cas précédent), le second ne montrait les altérations correspondantes qu'après un temps beaucoup plus long. L'altération, qui dans le tube A (lumière) existait dès le septième jour (voir planche), ne fut atteinte dans le tube B (obscurité) qu'après plus de deux mois (75e jour). Les altérations continuèrent leur marche dégressive vers le jaune, et s'arrêtèrent finalement à une teinte indécise brun très pâle Il ne se forma jamais aucun dépôt; certains échantillons furent conservés durant plusieurs mois (six à sept mois); quelques-uns plus longtemps encore (un an).

La facilité d'extraction par l'alcool amylique différencie nettement cette azo-substance de celle qui s'observe dans l'urine des tuberculeux. Cette dernière, en effet, est, sinon presque absolument insoluble dans cet alcool, du moins, si peu qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte. Cette insolubilité est même utilisée lorsqu'on a lieu de soupçonner que des substances étrangères contrarient la recherche de la diazo-réaction. Si l'on agite une pareille urine avec de l'alcool amylique, ces substances passent dans l'alcool; la couche inférieure formée par l'urine montre alors une réaction plus nette et pure (E. ZUNZ).

Appliquée à l'urine des épileptiques, cette opération amènerait un résultat absolument opposé; ici, en effet, la substance diazoable passe dans l'alcool amylique.

Appliquant cette recherche aux urines à diazo-réaction orange-rouge, ou même jaune-orange, on constate que l'alcool amylique se charge jusqu'à un certain point des substances les plus colorées à l'exclusion des autres. La couche inférieure du liquide reste, dans ce cas, jaune; la partie supérieure, formée par l'alcool amylique, montre une coloration rougeâtre, et, sur minces couches, est teintée de jaune.

Les teintes intermédiaires entre le jaune simple (notée 0) *et la belle réaction pure ne sont donc formées que par un mélange d'azo-substances rouges et jaunes.*

Mais ces dernières ont avec les premières des liens de relation plus intimes encore; nous croyons que les unes ne sont que des dérivés des autres et que les différences qui les séparent sont minimes.

Les modifications spontanées présentées par l'azo-substance rouge, soumise à l'action de la lumière, montrent bien que les azo-substances rouge et jaune ne sont que deux termes d'un même état. A cet égard, il est intéressant de noter que la lumière solaire, cet agent d'oxydation lente, transforme l'azo-substance rouge en jaune, avec toute la gamme des teintes intermédiaires, reproduisant exactement la série des teintes que nous avons rencontrées dans les réactions que nous disons jaunes et qui sont notées 2 +, 2, 1 +, 1.

La coexistence fréquente de l'une et de l'autre de ces substances, prouvée par l'alcool amylique; la production de l'une ou de l'autre seulement, dans des états pathologiques semblables (observations I et II, d'une part, observations III et IV, d'autre part); enfin, l'apparition de l'une ou de l'autre, indifféremment chez un même sujet, dans des conditions pathologiques apparemment identiques; toutes ces considérations, disons-nous, tendent à confirmer la communauté de nature, sinon d'origine, des azo-substances jaune, rose et rouge.

Nous disons plus encore : nous pensons que l'azo-substance rose-rouge ne diffère de la jaune que par un degré différent d'oxydation. Nous en voulons pour preuves les faits suivants : d'une part, transformation de la rouge en jaune sous l'action de la lumière (action réductrice), et ultérieurement destruction complète; d'autre part, possibilité d'obtenir de l'azo-substance rouge à l'aide d'un produit oxygénant, à l'exclusion d'une action destructive sur la substance jaune.

Le premier fait, transformation de la rouge en jaune sous l'action réductrice de la lumière solaire, a été suffisamment exposée sans qu'il faille y revenir.

Passons donc au second fait : production de la rouge ou de la jaune à volonté en partant d'un même produit.

Une urine normale qui, avec les diazo-réactifs, ne donne aucune réaction de couleur, même le moindre degré de jaune, ne peut convenir pour la démonstration; qu'on s'y prenne de toutes manières possibles, comme il sera dit aussitôt, on ne pourra y produire une azo-couleur rouge.

Que l'on se serve au contraire d'une urine qui présente une diazo-réaction jaune nette, d'une teinte notée 1 ou 1 +, par exemple. Qu'à 4 centimètres cubes on ajoute 2 à 3 gouttes de la solution de nitrite de sodium $^1/_{100}$, puis le réactif diazoïque et enfin l'ammoniaque (suivant les proportions ordinaires), on constatera aussitôt une intense coloration rouge. La teinte diffère quelque peu de celle qui est obtenue naturellement dans les urines à diazo-réaction; elle diffère particulièrement de celle

constatée dans les urines des tuberculeux. Mais le fait est tel, et il est des plus simples à reproduire.

Bien plus, c'est cette erreur de technique (un excès de nitrite de soude dans le réactif diazoïque) qui a soulevé, il y a vingt ans, des objections contre la découverte de EHRLICH (110), notamment de la part de PENZOLDT (111), PETRI et d'autres. Elles tombèrent aussitôt que l'auteur de la méthode eut mieux précisé le mode de recherches et les écueils à éviter.

Ce double ordre de faits nous semble être une confirmation mutuelle. Nous pensons donc que *la diazo-réaction rouge n'est qu'une modalité de la diazo-réaction jaune;* ainsi que nous l'exprimions plus haut, nous croyons que *la rouge représente simplement un degré d'oxydation supérieur par rapport à la jaune.*

Le phénomène de la diazo-réaction dans l'épilepsie rentrerait ainsi dans le cadre général des diazo-réactions jaunes, roses et rouges; les variantes observées au cours des états morbides si disparates où une diazo-réaction se rencontre, s'expliquent aisément par les légères différences qui existent vraisemblablement entre les substances primitives suivant leur point de départ, comme aussi et surtout, par la présence de composés intermédiaires.

Nous reconnaissons volontiers que ces considérations ne sont pas des preuves décisives; mais on conviendra, d'autre part, que la question est d'un abord peu aisé, et qu'on peut s'estimer très heureux de pouvoir constater ne fût-ce qu'une certaine conformité entre les recherches scientifiques et les observations cliniques.

Pour tout ce qui touche à la diazo-réaction d'EHRLICH dans la tuberculose, celle-ci prise comme type, on ignore encore tant de choses! Aussi, croyons-nous n'avoir pas perdu notre temps en recherchant quelques particularités propres à la réaction que nous avions spécialement à l'étude. Nous pensons y avoir jusqu'à un certain point réussi. Pour dire notre conclusion en un mot : *la diazo-réaction rouge-rose chez les épileptiques n'est qu'une modalité de la jaune; de plus, l'azo-substance rouge, tout en se rapprochant par plusieurs points de celle observée chez les tuberculeux, s'en écarte par quelques autres.*

§ 4. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS.

Les urines de certains épileptiques montrent donc une diazo-réaction qui tantôt précède, tantôt suit les accès.

Sur les onze sujets qui servirent à des recherches quotidiennes d'une durée de trois à huit mois chacune, deux présentèrent presque régulière-

ment des réactions rosées ou roses (I et II du groupe I); un (III) la présenta parfois. Nous l'avons notée également, et à degré très accusé, dans une des observations complémentaires (XII, état de mal épileptique). Elle se rencontra enfin à diverses reprises, mais irrégulièrement, dans les observations IX et X (groupe des résultats intermédiaires, tendances positives).

Dans d'autres cas, nous avons rencontré la réaction rosée associée à la réaction jaune, ce qui se laissait aisément reconnaître à la vue et surtout par l'alcool amylique.

Dans d'autres cas, enfin, nous n'avons pu noter de réaction quelconque.

Tenant compte à leur juste valeur des observations complémentaires, nous constatons deux groupes essentiels de résultats : des résultats nettement positifs, caractérisés par une diazo-réaction en concordance sensible de temps avec des accès d'épilepsie; d'autre part, nous avons recueilli des résultats nettement négatifs, bien que le caractère et le nombre des accès ne le cèdent ici en rien à ceux du groupe précédent. Entre ces deux groupes, se place un groupe intermédiaire de cas d'une démonstration moins nette à première vue, mais que l'analyse ramène souvent et sans difficultés au groupe dont ces cas relèvent.

Classant donc les cas intermédiaires dans les groupes auxquels ils tendent à se rattacher, nous constatons que sur treize sujets il en est neuf qui appartiennent à la première catégorie, quatre qui rentrent dans la seconde.

Existe-t-il dans l'*épilepsie* de ces sujets un caractère différentiel correspondant à ce classement?

Ni le sexe, ni l'âge du malade, ni l'ancienneté du mal, ni la fréquence des accès, ni leur intensité ne fournissent d'élément différentiel correspondant à ces groupements. Nous n'en trouvons pas davantage dans le paroxysme lui-même, non plus que dans les symptômes qui le précèdent ou qui le suivent. Et cependant, chez tous ces malades, il s'agit bien, et sans contestation possible, de l'épilepsie dite essentielle, survenue sans cause appréciable, qui s'est manifestée dans le jeune âge ou à la puberté, s'est développée avec les années, et qui chez tous ces sujets paraît être arrivée aujourd'hui à la période d'état.

Ces malades, d'autre part, sont atteints à divers degrés de *troubles intellectuels*, depuis l'idiotie et la démence jusqu'à cet état d'esprit un peu spécial aux épileptiques, qui, sans faire de ces sujets des aliénés véritables, les rend tout au moins peu sociables, incapables de se diriger, nécessitant une direction à la fois bienveillante et ferme.

Les résultats négatifs se rapportent précisément à cette dernière

catégorie de sujets, ces sujets qui, à première vue, ne semblent au public que des originaux ou des instables d'humeur; qui, au surplus, vont et viennent, et se comportent passablement dans les circonstances ordinaires de la vie. Bref, les résultats négatifs portent sur les sujets les moins atteints intellectuellement (nous en exceptons cependant le sujet XI, qui, comme nous l'avons dit en lieu et place, chevauche à la fois dans les deux groupes). Et cependant, ainsi que nous l'avons dit, ces sujets ne se séparent pas des autres par l'épilepsie elle-même, ne considérant simplement ici que le paroxysme convulsif.

Mais ces sujets se distinguent encore par leur *état général* Les malades du premier groupe (résultats positifs), bien que ne présentant pas un état de maladie, au sens propre du mot, donnent, dès l'abord, l'impression de sujets chez lesquels toutes les activités sont lentes : bouffissure, empâtement des tissus, phénomènes vaso-moteurs divers (pâleur, subcyanose et ses conséquences, œdèmes durs, etc.).

Les malades du second groupe (résultats négatifs), au contraire, sont généralement bien constitués; les malformations, les asymétries craniennes et faciales, les stigmates de dégénérescence si marqués chez les premiers ont relativement épargné les seconds. Bref, à cette différence d'infériorité intellectuelle (idiotie, imbécillité ou démence) répond une différence correspondante dans l'état général des sujets, exprimée surtout par les conditions générales de la *nutrition*. Bref, chez les sujets à *résultats positifs : dégénérescence physique* avec les *infériorités physiologiques* qui en résultent; ce qu'en langage physiologique nous exprimons en disant : qu'*à ces grossières déviations de l'organisme constitué répondent des altérations similaires dans chacun des éléments constitutifs, dans l'organisation, dans le fonctionnement, dans la vie toute entière de chacune des cellules constituantes de cet organisme.*

C'est le moment de chercher à pénétrer quelque peu le fait pathologique, objet de ce travail. Les déductions partielles émises au passage, en divers endroits, faciliteront quelque peu cette tâche, encore que nous ne nous dissimulions pas les difficultés qui l'entourent.

I. *A priori,* nous basant sur le simple examen des faits, nous ne pouvons admettre — nous l'avons déjà dit — que les divergences des résultats répondent à des différences dans les accès eux-mêmes, dans l'extériorisation motrice de l'épilepsie.

D'autre part, la réaction précède parfois l'accès, souvent de plusieurs heures; elle ne peut donc être envisagée comme une conséquence du paroxysme convulsif.

L'apparition parfois tardive (vingt-quatre à quarante-huit heures) de la réaction, ne contrarie pas cette hypothèse. En effet, chez un même sujet (particulièrement I), la réaction antécède parfois l'accès, parfois elle le suit. Il n'est donc rien de fixe à cet égard. D'autre part, nous constatons que chez un même malade, les accidents comitiaux offrent une symptomatologie, sinon absolument identique, du moins toujours très semblable; c'est assez dire que — sans posséder la clef de la « grande énigme pathologique », — on peut être assuré que chez un même sujet le mécanisme des accès est toujours identique. Aussi, l'apparition tardive de la réaction doit-elle être considérée comme un effet secondaire, déterminé d'abord, et peut-être bien surtout, par l'accès lui-même.

On sait, en effet, les troubles intenses et de nature si variée que provoquent les accès chez certains sujets : d'une manière générale, ce sont des phénomènes d'épuisement nerveux, et ceux-ci se montrent dans l'ordre de la vie de relation autant que dans la vie animale. Pour ce qui concerne particulièrement les troubles vaso-moteurs, on sait comment FÉRÉ (116) les a mis en évidence d'une manière à la fois élégante et démonstrative (pilocarpine).

Les fonctions de désassimilation des tissus, et particulièrement l'élimination des produits qui en dérivent, comme aussi les fonctions rénales, participent sans aucun doute à ces perturbations vaso-motrices post-paroxystiques. Et nous ajoutons sans crainte que les modifications relativement grossières que nous relevons extérieurement sont peu de chose certainement en regard des troubles profonds dans les fonctions tissulaires, qui échappent encore aux méthodes directes d'investigation. D'ailleurs, le retard dans l'apparition d'une diazo-réaction n'est pas un fait particulier à cet ordre de phénomènes; bien au contraire. Il s'accorde avec les observations de même ordre portant sur l'élimination des diverses substances minérales et organiques (première partie du mémoire). Pour celles-ci également, si les troubles d'élimination sont le plus souvent surtout post-paroxystiques, ces perturbations font généralement suite à un trouble correspondant pré-paroxystique, mais de sens inverse.

La perméabilité rénale (117 et suiv.) est une résultante de nombreux facteurs : facteurs organiques, facteurs physiologiques, perturbations pathologiques. On comprend que, dans ces conditions, un phénomène en apparence des plus simples puisse subir dans ses manifestations les accidents les plus variés.

II. Nous en arrivons à envisager la question de l'origine de la substance, cause de la diazo-réaction.

A-t-elle son origine dans le tube digestif, ou se forme-t-elle dans les tissus de l'organisme? Et dans les deux hypothèses, pour quelle part la voie rénale intervient elle dans l'élimination de cette substance?

Questions complexes d'une part; d'autre part, insuffisance, sinon absence totale de documents expérimentaux. Tout au plus, est-il quelques jalons, qui, à défaut de données précises, peuvent servir d'indications.

A première vue, il semble assez naturel de soutenir l'origine intestinale de la substance cause de la diazo-réaction; celle-ci serait dès lors comparable, dans une certaine mesure, à l'indican, au scatol et à divers produits d'origine intestinale qui se rencontrent parfois dans les urines pathologiques.

Qu'il s'agisse d'un produit particulier, résultat d'une fermentation intestinale toute spéciale, la chose, en soi, n'aurait rien d'impossible; mais rien ne permet de le supposer. Au contraire, il nous paraît difficile de concilier l'origine intestinale de cette substance avec son apparition intermittente dans l'urine, en relation chronologique elle-même avec les accès d'épilepsie. Ces derniers faits, essentiellement transitoires, nous paraissent inconciliables avec une production plus ou moins permanente, ou tout au moins irrégulière du produit, telle qu'elle résulterait de fermentations intestinales.

Assurément, qu'une imagination si peu fertile qu'elle soit, ne s'embarrasserait guère de pareilles difficultés. Il est flatteur à l'esprit de raisonner : *post hoc, ergo propter hoc.* Il est aisé de dire : telle substance apparait dans les urines en relation de temps avec tels symptômes morbides; et l'esprit, aisément indulgent pour lui-même, aime à y trouver la cause qui lui a jusqu'alors échappée. Le raisonnement serait exact s'il agissait d'une substance absolument spécifique, ce qui est loin d'être le cas.

Nous pourrions invoquer peut-être aussi les résultats de quelques essais tentés sur la malade C..., observ. III (graphique III) : l'ingestion de charbon animal (8—10 gr. par jour) continuée pendant près d'un mois (21-VIII au 18-IX) n'introduisit aucune particularité dans le caractère des réactions : rapprochant ce fait de celui signalé plus haut (§ 3, p. 414), on sera amené à penser que si une quantité aussi considérable de charbon animal est demeurée sans action sur l'élimination de la substance, c'est que cette dernière ne se trouvait pas dans la sphère d'action du charbon, laquelle — on le sait — est bien localisée au tractus digestif. Nous ne voulons cependant pas attacher à ce fait unique plus d'importance qu'il n'en comporte; nous préférons nous reporter à l'argument exposé plus haut, et plus encore peut-être aux considérations qui suivent.

Et ceci nous amène à envisager la seconde hypothèse : l'origine tissulaire de la substance X à diazo-réaction.

On sait que des états morbides, et des plus dissemblables, s'accompagnent fréquemment d'une diazo-réaction. Ainsi que le remarque parfaitement E. ZUNZ (113), il est très probable que la présence de la diazo-réaction est due à des substances différentes dans les diverses conditions où on la rencontre; et nous ajouterons que la tonalité quelque peu variable de la réaction suivant la nature des cas où on l'observe vient à l'appui de cette idée. Il serait sans doute fort intéressant de rechercher ces substances dans les diverses affections où la diazo-réaction peut se rencontrer; malheureusement, elles existent sans doute en quantité si faible dans l'urine, qu'il faudrait travailler sur des masses énormes (des centaines de litres) de liquide pour espérer arriver à un résultat; d'ailleurs, les tentatives malheureuses de BRIEGER (115) ne sont guère de nature à engager à de nouvelles recherches dans cette direction.

La diversité si grande des états morbides où une diazo-réaction se rencontre fait donc perdre à ce phénomène tout le caractère spécifique qu'on avait cru pouvoir y attacher au début. L'existence d'*une diazo-réaction devient ainsi un symptôme de séméiologie générale*, au même titre qu'une élévation de température ou que l'accélération du pouls. Malgré que la recherche en soit plus délicate, à priori, rien n'autorise à accorder à la diazo-réaction une importance plus grande qu'aux autres manifestations d'ordre pathologique mais susceptibles d'une observation plus directe.

Nous dirons peu de chose de la *nature chimique* de la ou des substances causes des diazo-réactions. Nous en rapportant aux auteurs [Clemens (112)] qui se sont particulièrement occupés de ces questions pour la tuberculose et d'autres états morbides, nous dirons avec eux qu'il semble que la diazo-réaction soit due à des produits anormaux de décomposition des substances albuminoïdes; que ces corps appartiennent probablement à la série grasse; que, par conséquent, la diazo-réaction indique des troubles du métabolisme des matières protéiques.

Appliquée à l'épilepsie, cette opinion trouve une confirmation dans les recherches des nombreux auteurs qui ont étudié les altérations des échanges chez ces malades et dont l'ensemble des travaux tend à montrer que certains cas s'accompagnent en effet d'une perturbation dans les échanges azotés (voir chap. I).

Résumant donc notre pensée, nous disons : *la diazo-réaction est un symptôme d'ordre général; elle exprime une altération spéciale des échanges; elle est*

la manifestation d'un trouble dans le métabolisme cellulaire et particulièrement, semble-t-il, des matières protéiques (1).

Ce n'est donc point à dire que le phénomène observé chez les épileptiques perde absolument toute valeur; au point de vue séméiologique, peut-être bien; mais non au point de vue physio-pathologique. C'est à ce titre que nous retenons ce symptôme, le rapportant, d'autre part, aux faits de même ordre dont l'exposé critique constitue le premier chapitre de ce mémoire.

Nous y avons vu, en effet, que des modifications ont été observées dans les propriétés chimiques et physiologiques des urines.

Schématisant quelque peu les faits, on constate fréquemment à l'occasion des accès d'épilepsie :

Une augmentation des phosphates alcalino-terreux.

Une altération dans l'élimination des substances azotées, particulièrement de l'acide urique.

Une augmentation de la créatine et d'autres produits de la désassimilation musculaire.

Une augmentation des produits sulfo-conjugués. Nous y ajouterons: l'élimination d'une ou de plusieurs substances à diazo-réaction.

Le sang, de son côté, est le siège de modifications qui portent sur ses éléments figurés et sur quelques-unes de ses propriétés physiques et physiologiques.

Les accès semblent être le signal d'une destruction particulièrement intense de globules rouges, suivie d'une période de reformation tout aussi active.

L'absorption de l'oxygène par l'hémoglobine est moindre; l'activité de la réduction est ralentie dans les tissus.

L'alcalinité du sang est généralement moindre, ce qui correspond

---

(1) L. MONTFET, dont les laborieuses recherches sur les produits sulfo-conjugués ont abouti à d'intéressants résultats, a montré récemment les *relations qui existent entre la diazo-réaction, la présence d'acides sulfo-conjugués* et *la destruction anormale des substances albuminoïdes*. (Société de Biologie, Paris, 28 novembre 1903.)

Ses travaux forment le trait d'union qui relie nos recherches personnelles aux travaux si nombreux de nos devanciers, particulièrement de ceux ayant trait aux échanges azotés dans l'épilepsie.

Par une voie bien différente, MONTFET aboutit donc aux mêmes conclusions que celles exprimées par CLEMENS (112) et d'autres auteurs sur la nature des diazo-substances. Nos conclusions rentrent dans le même ordre d'idées. Elles trouvent dans les travaux de cet auteur un appui inattendu dont l'importance justifie la présente note.

à une diminution de la quantité de phosphate basique de sodium. Cette diminution correspond vraisemblablement pour une part à l'augmentation des phosphates dans les urines.

Si la densité du sang tend à baisser par le fait d'une diminution du phosphate basique de sodium, cette chute est compensée en partie par une apparition de globules nouveaux et, ultérieurement par une nouvelle soustraction de phosphate aux tissus.

Des modifications quelque peu saillantes et constantes dans la toxicité du sang ou du sérum n'ont pu être démontrées à suffisance de certitude. Pour ce qui concerne ces derniers faits, nous nous en rapportons aux observations formulées dans le chapitre premier de ce mémoire.

Etablissant donc une identité absolue de nature entre la diazo-réaction observée dans l'épilepsie et les autres altérations du métabolisme rencontrées dans cet état morbide, nous concluons à une origine et à une valeur séméiologique identiques; comme toutes les autres altérations des échanges, les substances, causes de la diazo-réaction, ont leur origine dans la profondeur des tissus.

Ces faits d'ordre pathologique, — lorsqu'ils existent, et ils semblent assez constants chez certains malades, — ces faits, disons-nous, sont liés à l'apparition d'une crise d'épilepsie convulsive, qu'ils se montrent avant la crise ou surtout après (24 à 48 heures).

Ainsi que nous l'avons déjà laissé entendre, nous ne considérons donc pas les altérations dans les éliminations urinaires (et dont la diazo-réaction n'est qu'un cas particulier) comme la conséquence de la crise, car elles précèdent parfois l'accès; elles ne sont point non plus la cause de l'accès car ces altérations font souvent défaut.

Ni cause, ni effet de l'épilepsie, les altérations observées dans les échanges sont des *phénomènes juxtaposés, qui appartiennent à la maladie dans son entité complète, mais qui n'en font pas nécessairement et essentiellement partie intégrante.* C'est à ce titre qu'ils peuvent faire défaut chez certains malades, et que chez d'autres ils subissent toutes les modalités possibles.

Chacun de ces troubles (modifications urinaires, sang) apparaît donc comme l'expression de l'*état morbide général* du sujet épileptique; ce qui nous amène à considérer ces épilepsies comme une maladie générale de l'individu, avec manifestation surtout d'ordre local.

CHAPITRE III.

Epilepsie et auto-intoxication.

Les faits que nous avons exposés, avec la contribution que nous y avons apportée, constituent assurément dans leur ensemble de sérieuses présomptions en faveur des idées si attachantes qui font de l'épilepsie — du moins de certains cas — une maladie dont le point de départ se trouve dans les tissus eux-mêmes, une véritable maladie des échanges au sens le plus étendu de ces termes.

Telle est, d'ailleurs, notre conviction intime. Et cependant, la vérité scientifique ne permet pas encore d'affirmer cette thèse avec l'assurance qui convient en pareille matière. Nous estimons, en effet, que les arguments d'ordre clinique ne suffisent pas en pareil objet; que si des considérations d'ordre étiologique et thérapeutique tendent également vers cette conception, toutes ces présomptions, ces motifs aux divers degrés de la certitude, ne fournissent pas encore la preuve formelle qu'il en est réellement bien ainsi; en tous cas, il nous paraît prématuré d'admettre cette thèse comme doctrine établie, ainsi qu'on y tend trop aisément aujourd'hui.

Nous avons vu, d'autre part, l'incertitude, les variations des résultats expérimentaux. L'ensemble de ces résultats, — et précisément ceux-là surtout qui ressortent des expériences les mieux conduites, — l'ensemble, disons-nous, tend à prouver que l'organisme des épileptiques est le siège d'un métabolisme anormal, d'une désassimilation excessive, irrégulière sinon atypique, portant particulièrement sur les substances albuminoïdes.

Mais encore, est-ce suffisant pour proclamer comme établie la théorie de l'auto-intoxication? Nous ne le pensons pas. Les résultats négatifs sont trop nombreux pour qu'on puisse s'autoriser à ne pas en tenir compte. Nous estimons d'ailleurs que la théorie de l'auto-intoxication, vraie en elle-même, et d'une grande simplicité apparente, est en réalité infiniment plus complexe qu'elle l'a paru à la plupart des auteurs qui l'admettent comme fait établi.

Et d'abord, on a eu tort de vouloir enserrer les phénomènes biologiques observés, et notamment l'altération des échanges, dans les termes d'un dilemme essentiellement conçu dans ces termes: ou bien les altérations des échanges sont la conséquence des accès ou bien les paroxysmes convulsifs sont la conséquence de l'altération des échanges.

A diverses reprises, au cours de ce mémoire, nous avons déjà laissé entendre que la seule superposition des faits doit formellement faire exclure la première hypothèse.

La seconde est, à priori, d'une réfutation moins aisée. Si l'altération des échanges apparaît le plus souvent après l'accès, elle s'annonce généralement un à deux jours à l'avance. De plus, il y a lieu de tenir compte aussi des phénomènes d'épuisement consécutifs à l'accès, et notamment des conditions de la circulation rénale, toutes circonstances de nature à retenir dans le sang, sinon dans les tissus, les substances anormales qui doivent s'éliminer.

Nos recherches personnelles donnent de ces faits une confirmation fréquente.

A notre avis, chacune de ces hypothèses, exclusives l'une de l'autre, renferme à la fois une part de vérité et d'erreur. Nous pensons, ainsi que nous l'avons déjà exprimé plus haut, que *la désassimilation anormale, sinon atypique, dont l'organisme de certains épileptiques est le siège, est un phénomène juxtaposé,* qui n'est relié par aucun lien direct de causalité à la crise convulsive, non plus qu'inversement. C'est un *élément surajouté, qui exprime simplement un degré plus accusé de l'état morbide, ne faisant donc pas nécessairement partie intégrante de la maladie.*

Cette tendance atypique dans la marche des échanges cellulaires existe néanmoins, pensons-nous, à un degré quelconque chez *tous* les sujets épileptiques ressortissant de l'épilepsie idiopathique. Mais il est vraisemblable que des phénomènes de compensation suppléent utilement chez un grand nombre de ces malades, tellement que les tendances atypiques, latentes chez eux dans les conditions ordinaires, ne se manifestent que rarement et souvent d'une manière incomplète, tellement qu'elles échappent à nos moyens ordinaires d'investigation et, partant, sont déclarées inexistantes.

On comprendrait aisément ainsi les irrégularités nombreuses dont ces faits sont l'objet chez un même sujet ; on comprendrait notamment les résultats intermédiaires obtenus par nous-mêmes, tant ceux à tendances positives que ceux à tendances négatives ; on comprendrait enfin ainsi les variations, les modalités nombreuses que ces faits offrent dans leur extériorisation ; et l'on conçoit, d'autre part, combien ces irrégularités dans les résultats sont de nature à jeter le trouble et la confusion dans les idées.

Ces faits — nous y insistons à dessein — sont d'ordre général ; leur interprétation s'applique indistinctement à toutes les modifications signalées, et dont la diazo-réaction n'est qu'un cas particulier.

Mais tout ceci, on le voit, n'explique pas encore le lien qui chez certains sujets relie ce double ordre de faits dans un rapport de parallélisme

sensible, de juxtaposition: altération des échanges et accès. Nous touchons ici, en effet, aux actions les plus complexes, les plus délicates de la chimie cellulaire; ce qui nous amène à tracer les grandes lignes du problème tel qu'il se présente aujourd'hui, particulièrement au point de vue expérimental.

La chimie des cellules, on le sait bien aujourd'hui, se confond avec l'importante question des ferments solubles, question capitale en chimie biologique par la répartition et le rôle de ces facteurs dans l'organisme vivant.

Nous savons l'importance si grande des glandes à sécrétion interne dans la nutrition générale et dans le développement de l'individu, comme aussi de la sécrétion interne des glandes à sécrétion externe. Bien que la formule de ces actions chimiques complexes soit encore incertaine, tout tend cependant à faire admettre que ces substances labiles agissent à la manière des ferments solubles.

Il est hors de doute que les études futures sur la chimie des tissus, des sécrétions et des liquides plasmatiques ne viennent confirmer et étendre en doctrine générale l'enseignement spécial qui se dégage des cas particuliers aujourd'hui connus. Elles y ont d'ailleurs déjà réussi en grande partie en nous démontrant combien est générale l'intervention des ferments dans les phénomènes biologiques, combien leur rôle est immense dans la vie de l'organisme.

Ce sont les ferments diastasiques, les ferments protéolytiques, les ferments saponifiants des graisses, etc., ferments solubles très nombreux dont les recherches de Pavlow et d'autres ont démontré l'existence là où on les soupçonnait à peine; tous principes à actions si puissantes et si variées, que ces réactions chimiques se confondent presque avec la notion de la vie, sans cesse renouvelées bien que toujours détruites.

Et plus loin, dans le sang, c'est le fibrin-ferment, un ferment diastasique, le ferment glycolytique, l'entérokynase, la lipase. Comment pourrait-on supposer que les tissus puissent échapper à cette ambiance qui les imprègne et par laquelle ils vivent? Si ces faits n'étaient pas aujourd'hui démontrés, — les oxydases et les ferments autolytiques intracellulaires de Salkowsky et de Jacoby (131) nous en ont donné encore récemment l'assurance, — on devrait les imaginer de toutes pièces: la notion des ferments cellulaires est une nécessité physiologique, tellement qu'on peut dire que cette notion est liée à la notion de la vie elle-même.

Nous nous abandonnerions volontiers à développer ces pensées; nous suivrions avec plaisir les superbes travaux de Arm. Gautier (132) et

d'autres dans leurs importantes recherches de chimie biologique. Nous savons, grâce à eux, que nos cellules font en grande partie ce que font les cellules microbiennes. La notion des ptomaïnes s'est élargie; celle des leucomaïnes est créée, et nous savons la place intermédiaire que ces derniers produits occupent entre les ptomaïnes, produits d'origine pathologique, et les produits ultimes de la désassimilation. Une chaîne ininterrompue relie ces composés les uns aux autres; leur communauté de nature se trouve d'ailleurs confirmée par les analogies nombreuses dans leurs propriétés chimiques.

Cette digression sur le terrain de la physiologie s'imposait. A la lumière de ces faits, la doctrine des auto-intoxications (133) se dégage aisément; si longtemps elle put mériter le reproche d'avoir parfois dépassé les faits, cette doctrine est assise aujourd'hui sur une base solide.

Nombreuses, en effet, sont les substances toxiques à réaction alcaloïdique qui ont été signalées dans l'organisme normal (GUARESCHI, A. GAUTIER, etc.); leur formation est le résultat des processus normaux d'assimilation et de désassimilation sous l'action des ferments cellulaires.

Dans les conditions normales, à un travail de formation continue correspond un travail compensateur de destruction et d'élimination. Qu'à un moment donné, sous l'une ou l'autre cause exogène ou endogène, ce travail de formation vienne à s'altérer, à s'écarter du type normal, le processus de destruction ne pourra exercer une action salutaire qu'à condition d'être exactement compensateur de cette formation anormale. Qu'une accumulation de substances anormales provienne d'une formation excessive ou d'une destruction insuffisante — peu importe pour le moment; qu'elle résulte en partie d'un trouble dans les actions physiques dont les cellules sont le siège, spécialement dans les phénomènes de diffusion — c'est possible, même probable pour quelques-unes de ces substances. Mais *ces produits sont essentiellement le résultat d'une action cellulaire (vitale?), par l'intermédiaire des ferments solubles dont dispose chaque cellule de l'organisme suivant sa fonction et ses propriétés spéciales.*

Considérant en elles-mêmes les *altérations diverses notées dans les échanges chez les épileptiques* (substances minérales, substances azotées, acétone, diazo-réaction, etc.), *nous les estimons simplement un cas particulier de ce qui se présente dans tout état morbide.*

Mais, rapportés à l'état morbide du sujet, et particulièrement à la crise convulsive, nous croyons que les deux termes, *altération des échanges et crise convulsive, sont des manifestations parallèles d'un même état pathologique fondamental: une déviation dans la marche des réactions cellulaires sous la dépendance des ferments*

solubles. Symptômes parallèles donc, et *indépendants l'un de l'autre, mais relevant d'une cause commune :* une altération dans le cycle des échanges cellulaires primordiaux. Que dans l'état actuel de nos connaissances nous ne puissions pas encore traduire en équation chimique l'altération propre à l'épilepsie, peu importe : les altérations primordiales et fondamentales des échanges cellulaires sont d'une nature tellement délicate qu'elles échappent à nos moyens actuels d'investigation. Il faudrait pouvoir pénétrer davantage la chimie de la cellule vivante, la saisir en quelque sorte au passage, en fixer l'état normal ainsi que ses altérations à divers temps, pré- et post-paroxystiques. Mais ce qu'on ne peut faire pour les tissus, il n'est pas complètement impossible de le pratiquer pour le sang, à quelques points de vue spéciaux bien entendu; sans attacher à ces derniers faits considérés en eux-mêmes plus d'importance qu'il ne convient, il est bien remarquable qu'ici les résultats soient infiniment plus constants que dans n'importe quel ordre de recherches.

On voit donc que, en dépit de certaine simplicité apparente, cet aperçu de la question dans la forme où nous la posons, est loin de donner satisfaction complète à l'esprit; aussi, nous abstiendrons-nous de pénétrer davantage le sujet. On entrevoit à peine le mécanisme de l'assimilation et de la désassimilation normales; comment pourrait-on convenablement aborder les études similaires dans le domaine de la pathologie?

Que les causes les plus diverses puissent exercer sur les fonctions cellulaires des influences multiples aussi puissantes que variées — c'est possible, même probable. Que les ferments intracellulaires, ferments si nombreux et si actifs, dont l'intégrité se confond presque avec celle de la vie elle-même, que ces ferments puissent subir dans leur composition et dans leurs fonctions les atteintes des infections ou des intoxications auxquelles on rapporte volontiers l'épilepsie — c'est possible encore, mais ce n'est pas prouvé.

Que chez un même sujet, l'épilepsie affecte généralement une allure très semblable et souvent presque cyclique dans sa forme et les conditions d'apparition (accès diurnes ou nocturnes; accès isolés ou sériés, etc.) — ces faits trouveraient aisément un appui dans le mode de formation, de destruction et de régénération des ferments intracellulaires, processus cycliques aussi et sujets à peu de variations dans la vie normale des individus. Que cette adultération du métabolisme cellulaire soit transmissible et capable de se régénérer, comme le sont les ferments eux-mêmes — c'est toujours possible; et le rôle des ascendants simplement intoxiqués

(infection, alcoolisme, ivresse) dans la production de l'épilepsie chez les descendants trouverait dans cette considération une explication bien facile. Mais, encore une fois, sur tous ces points, nous savons peu de chose en regard de ce qu'il y a à connaître. Aussi, ne pourra-t-on nous donner tort lorsque nous disons : la théorie de l'auto-intoxication est vraisemblable, elle est même très probable — et personnellement nous en sommes convaincu — mais aux yeux de l'expérimentation et de la science pure, elle est prématurée.

On nous reprochera peut-être d'avoir laissé dans l'ombre les arguments d'ordre anatomique. Nous reconnaissons évidemment l'influence que des lésions cérébrales bien déterminées peuvent exercer dans la production de l'épilepsie, encore que les cas de lésions cérébrales graves non accompagnées d'accidents épileptiques soient loin de constituer des curiosités cliniques. Mais nous attachons une importance tout aussi grande aux nombreux cas absolument négatifs, nous appuyant particulièrement à cet égard sur les affirmations si formelles de MARINESCO (136), encore récemment exprimées au Congrès de Naples (1899) : d'une part des lésions banales, d'autre part des lésions inconstantes qui doivent être considérées non comme la cause, mais comme le résultat de l'épilepsie. On comprend aussitôt l'appui que de pareils faits, et bien observés, apportent à la théorie de l'auto-intoxication.

D'ailleurs, quelle que soit l'opinion qui triomphe un jour, théorie physiologique, anatomique, auto-intoxication, voire même toutes ces théories combinées à la fois, — car elles ne s'excluent mutuellement en aucune manière, — chacune de ces théories ne représente encore qu'une partie de la question ; apparemment simplifié, le problème ne se trouve pas de ce fait complètement résolu : il faut dans tous les cas, et quelle que soit l'opinion à laquelle on s'attache, admettre comme base de la maladie une faiblesse spéciale de la cellule nerveuse, une faculté convulsivante supérieure à la normale, bref, cet état désigné du terme vague et cependant incontestable, la prédisposition.

Nous en tenant donc uniquement au point de vue spécial où nous nous sommes placé, nous estimons qu'ici encore, comme pour foule d'autres phénomènes biologiques, il appartient à la chimie de décider en dernier ressort. Et si jamais, suivant l'heureuse expression de CHARCOT, « la grande énigme de la pathologie » vient un jour à livrer son secret, de nouveaux problèmes, de plus troublants peut-être, viendront solliciter l'intelligence et l'activité de l'homme : le pourquoi et le comment des choses se renouvellent sans cesse, stimulants heureux pour l'esprit humain,

avide de vérité, malgré les peines inouïes que coûte chaque parcelle arrachée à l'erreur. « Tout ce que peut notre faible intelligence, c'est d'apercevoir quelque apparence du milieu des choses, dans un désespoir éternel d'en connaître ni le principe, ni la fin. » (PASCAL.)

Bibliographie.

N. B. — Les travaux particulièrement importants, ou d'un intérêt spécial, sont marqués d'un astérisque.

Voir traités généraux sur l'Épilepsie, parmi lesquels l'ouvrage de *CH. FÉRÉ : *Les Epilepsies*. Paris, 1890, 635 pages; nombreuses indications bibliographiques.

(1) * MARINESCO : Nombreux travaux. Voir dernière communication au Xe Congrès des médecins aliénistes, à Naples, 1899. Rivista sperimentale di freniatria, 1901, t. XXVII, p. 256.

(2) * CHASLIN : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, 1889, p. 169.

Chlorures.

(3) * AGOSTINI : Rivista sperimentale di freniatria, 1896, vol. XXII, pp. 267 et 435; tableaux-annexes. Voir aussi Il Policlinico, 1896, M, vol. III.

(4) * N. KRAINSKY. Divers travaux dans le journal russe Oboszerenie psichiatrii-neurologii, 1896, nos 1, 2, 3, 6 et 8; développés dans Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 1897, vol. LIV, p. 612; résumé étendu dans le Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, juin 1898; travail in extenso avec documents expérimentaux considérables dans les Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de Belgique, 1900.

Sulfates.

(5) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888, vol. I.

* KRAINSKY : Loc. cit., 4.

Phosphates.

(6 BEALE : *De l'urine*. Traduit de l'anglais par OLIVIER et BERGERON, 1865, p. 220.

(7) MENDEL : Archiv für Psychiatrie, 1872, vol. III, p. 660.

(8) * A. LAILLIER : Annales médico-psychologiques. Paris, 1876.

(9) KÜHN : Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1878, pp. 211-215.

(10) LÉPINE et JACQUIN : Revue mensuelle de médecine et de chirurgie. Paris, 1879.

* LÉPINE : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, juillet 1884.

(11) A. MAIRET : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 18 août 1884. — Volume chez Masson. Paris, 1884. Conclusions dans L'Encéphale, 1885, p. 244.

(12) * A. MAIRET : Archives de neurologie, 1885, vol. IX, p. 383; vol. X, p. 76.

(13) LAILLIER : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 6 octobre 1885. — L'Encéphale, 1885, fasc. 1.

(14) BIRT : The Brain, 1886.

(15) * ZÜLZER : *Untersuchungen über die Semeiologie des Harns*, 1888.

(16) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888.

(17) * GILLES DE LA TOURETTE et CATHELINEAU ; Série de publications. Société de biologie, 1889, p. 533; Progrès médical, 1890, nos 2, 8, 9, 10, etc (Inversion des phosphates.)
(18) J. SMITH : Journal of mental-Science, octobre 1890.
(19) * JULES VOISIN : *Epilepsie*. Paris, 1897, p. 126.
(20) * AGOSTINI : Loc. cit., 3.
(21) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, no 19.
(22) * KRAINSKY : Loc. cit,, 4.
(23) * ALESSI et PIERI : Archivio di psichiatria, 1901, vol. XXII.

Elimination azotée.

En plus de quelques travaux ci-dessus qui, parallèlement à l'élimination des phosphates, traitent parfois de l'élimination azotée, voir particulièrement pour ce dernier point les travaux suivants :

(24) * HAIG : Neurologisches Centralblatt, mars 1888, p. 127. — * Brain, 1891, vol. XIV, p. 63. — * *Uric acid is a factor in the causation of disease*. Londres, chez Churchill. Traduit en allemand d'après la cinquième édition anglaise par BICHER-BENNER; Berlin, 1902.
(25) MARZOCCHI : Rivista sperimentale di freniatria, 1892, XVIII, p. 330.
(26) * HAIG : Brain, 1893, vol. XVI, p. 230; 1896, vol. XIX, fasc. 1, p. 61.
(27) ALESSI : Riforma medica, 1890.
(28) HYDE : State Hospitals Bulletin, 1896.
(29) * AGOSTINI : Loc. cit., 3.
(30) * KRAINSKY : Loc. cit., 4.
(31) * MARTINOTTI : Annali di freniatria, 1898, VIII, p. 149.
(32) DIDE : Gazette des hôpitaux. Paris, 1899, no 16.
(33) MAINZER : Monatschrift für Psychiatrie, 1901, vol. X, p. 69.
(34) * PAOLO PINI : Rivista sperimentale, 1901, vol. XXVII, p. 187; voir aussi les travaux de FERRANINI : Annali di neuroglia, 1898, XVI; de RONCORONI : Archivio di psichiatria, 1900, XXI; de HEBOLD et BRATZ : Deutsche medicinische Wochenschrift, 1901, no 36.
(35) * GUIDO GUIDI : Annali dell' Instit. psich. della Univ. di Roma, 1902-1903; 1903, vol. II, p. 15-50.

Créatine, etc. — Produits sulfo-conjugués.

(36) ROSSI : *Créatine, etc.* Cité d'après KRAINSKY, mémoire de 1900.
(37) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, no 19. (Quelques analyses de produits sulfo-conjugués.)
(38) * GALANTE et SAVINI : Annali di neuroglia. Naples, 1899, fasc. 1-2, pp. 60-75; id., dans Rivista mensile di psichiatria, 1899, II, fasc. 9.
Voir aussi no 46*b*.

Albuminurie, glycosurie, chute de poids.

(39) SEYFERT : Dublin Quarterly Journal, 1854 (albuminurie post-paroxystique).
(40) * J. VOISIN et PÉRON : Archives de neurologie, 1892, no 69.
(41) GOOLDEN : The Lancet, juin 1854 (glycosurie post-paroxystique).

(42) P. KOVALEWSKY : Archiv für Psychiatrie, 1880, vol. XI, p. 351 (Poids).

Pour ce qui regarde ces divers points, voir le traité de FÉRÉ : *Les Épilepsies*, 1890, pp. 200 et suiv.

Acétonurie.

(43) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888, I ; Centralbl. für Nervenheilkunde, 1889, p. 579.

(44) NEUBAUER-VOGEL : *Analyse des Harns*, 1890, 9e édit., 2e partie, p. 94.

(45) * DE BOECK et SLOSSE : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, septembre 1891. Observations sur ce travail par LAILLER : Annales médico-psychologiques, 1892.

(46a) * TANZI : Rivista sperimentale, 1892, XVIII, p. 166. (Revue critique générale avec bibliographie.)

(46b) * CORIAT : *The elimination of indican, acetone and diacetic acid in various psych.* American Journ. of insanity, 1902, n° 4.

Ptomaïnes (?).

(47) GRIFFITHS : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, vol. CXV, p. 185.

(48) * ARMAND GAUTIER : *Les toxines microbiennes et animales*. Paris, 1896.

Toxicité urinaire.

Un grand nombre de travaux ci-dessous ont trait en même temps à diverses catégories d'aliénés.

(49) * DENY et CHOUPPE : Comptes rendus de la Société de biologie, 30 novembre 1889.

(50) * FÉRÉ : Ibid., 1890; 3 communications : pp. 205, 257 et 514.

(51) DE BOECK et SLOSSE : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, décembre 1891.

(52) WEIL et R. DUBOIS : Semaine médicale, 1891.

(53) MAIRET et BOSC : Annales médico-psychologiques. Paris, janvier 1892.

(54) BRUGIA : Riforma medica, 1892, nos 218 et 223.

(55) * MARRO : Annali di freniatria, 1892.

(56) * J. VOISIN et PÉRON : Archives de neurologie, 1892, II, n° 71 ; 1893, I, n° 73.

(57) * GODART et SLOSSE : Congrès de physiologie. Liège, 1892. (Notice par LÉON FREDERICQ, p. 54); in extenso dans Journal de médecine, chirurgie et pharmacologie. Bruxelles, 1893, n° 26 ; 1894, n° 34.

(58) F. CHEVALIER-LAVAURE : Thèse de Bordeaux, 1890.

(59) * Congrès des aliénistes de langue française. La Rochelle, 1893. Rapport de F. CHEVALIER-LAVAURE. Discussion : G. BALLET, SÉGLAS, J. VOISIN, A. VOISIN, etc.

(60) CH. FÉRÉ : Comptes rendus de la Société de biologie, 1893.

(61) J. VOISIN : Ibid., 1893.

(62) J. SÉGLAS : Archives générales de médecine, 1893.

(63) CH. MARETTE : Thèse de Paris, 1894.

(64) EVANS : Journal of the American medical Association, 1894.

(65) MIRTO : Atti della R. Acad. di scienze medich. di Palermo, 1894.

(66) * J. VOISIN et PETIT : Archives de neurologie, 1895, nos 98 à 102.

(67) PAUL MASOIN : Archives de physiologie. Paris, avril 1895.

(68) MASSAUT : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, décembre 1895.

(69) * CLAUS et VAN DER STRICHT : Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de Belgique, 1896, pp. 226 et suiv.
(70) * AGOSTINI : Rivista sperimentale, 1896, XXII, pp. 267 et 435.
(71) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, nº 19.
(72) TAMBURINI et VASSALE : cités par KRAINSKY. Mémoire de 1900 (nº 4 de l'index).
(73) * PELLEGRINI : Rivista sperimentale, 1897, XXIII, p. 114.
(73bis) TRAMONTI : *Equivalents épileptiques*. Riv. quind. di psicol. psichiatr. neurop., octobre 1898, p. 165.
(74) FERRANINI : Annali di neuroglia. Naples. 1898, XVI, p. 329.
(75) RONCORONI : Archivio di psichiatria, 1900, XXI.
(76) * STEFANI : Rivista sperimentale, 1900, XXVI, p. 595.
(77) HEBOLD et BRATZ : Deutsche medicinische Wochenschrift, 1901, nº 36.

Travaux sur le sang.

a) *Eléments figurés, hémoglobine, densité*

(78) * RAGGI : Rivista sperimentale, 1881, VII.
(79) CADET : Thèse de Paris, 1881.
(80) HÉNOCQUE : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, 1888.
(81) FÉRÉ : Ibid. Paris, 1889 (plusieurs travaux).
(82) JONES : Journal of Physiology, 1885, vol. VIII, p. 1,
(83) J. SMITH : Journal of Mental Science, octobre 1890.
(84) * P. WINCKLER : Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 1891.
(85) * CLAUS et VAN DER STRICHT : Index 69. *Pour la densité*, pp. 210 et suiv. ; tracés.
(86) HÉLÈNE KUHLMANN : State Hospitals Bulletin, 1897, nº 1.
(87) * PUGH : The Brain, 1902, vol. XXV, nº 100, p. 501.
(88) BRA : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 6 janvier 1902 ; in extenso dans Revue neurologique. Paris, 30 mai 1902.
(89) * BESTA : Rivista sperimentale, 1902, XXVIII, p. 309.
(90) TIRELLI et BROSSA : Riforma medica. M, 26 août 1903, p. 934.

b) *Alcalinité.*

(91) PAULET : France médicale, 1867. (D'après le Dictionnaire de médecine de JACCOUD article *Epilepsie*, par A. VOISIN, p. 609.)
(92) * CHARON et BRICHE : Archives de neurologie, 1897.
(93) * LUI : Rivista sperimentale di freniatria, 1898, XXIV, p. 1.
(94) * PUGH : Index, 87.

c) *Toxicité du sang, sérum.*

(95) * D'ABUNDO : Rivista sperimentale, 1892, XVIII, p. 292.
(96) HERTER : Journal of nervous and mental Disease, 1899, nº 2, p. 73.
(97) TEETER : State Hospitals Bulletin, 1897.
(98*a*) * COLOLIAN : Archives de neurologie, mars 1899.
(98*b*) KRAINSKY : voir chap. V, mémoire de 1900. (Index nº 4.)
(99) * CENI : Rivista sperimentale, 1901, XXVII, p. 761 à 832.
(100) CAPPELLARI : La pratica del Medico. Naples, janvier, 1902. p. 166.

(101) * CENI : Rivista sperimentale, 1902, XXVIII, p. 163 (congrès).
(102a) * CENI et PINI : Ibid., 1902, XXVIII, p. 613; *Epileptiques*, p. 645.
(102b) HEYMANS et PAUL MASOIN : *Absorption des poisons par les tissus*. Série de travaux; voir Arch. de pharmacod. et thér., Gand; Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique (1896, 1900, 1903).

d) *Isotonie*.

(103) * AGOSTINI : Rivista sperimentale di freniatria, 1892, vol XVIII, p. 483.
(104) * V. TIRELLI : Annali di freniatria, 1902, vol. XII, p. 35.
(105a) ID. : Ibid., 1902, vol. XII, fasc. 4, décembre, p. 347.

e) *Hémoagglutination*.

(105b) FRISCO : Annali della clin. di malatt. ment. e. nerv. di Univ. di Palermo, 1903, vol. II.
(105c) BRA : Revue neurologique. Paris, 1903, nº 1, p. 19.

Toxicité du liquide céphalo-rachidien; sueur.

(106) PELLEGRINI : Riforma medica, 4-5 juin 1901.
(107) DIDE et SACQUEPÉE : Société de neurologie. Paris, 1901 ; Revue neurologique. Paris, 1901, nº 8, p. 438.
(108) *CABITTO : Rivista sperimentale, 1897, XXIII, p. 36.
(109) MAVROJANNIS : Revue de psychiatrie. Paris, juillet 1898, p. 197.

Chapitre II.

(110) * EHRLICH : Zeitschrift für klinische Medicin, 1882, p. 285.
(111) PENZOLDT : Berliner klinische Wochenschrift, 1883, nos 14 et 49.
(112) * CLEMENS : Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1899, vol. LXIII, p. 74 à 129. (Travail d'importance capitale en cette question. Index bibliographique considérable.)
(113) * E. ZUNZ : Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, juillet 1900. (Bonne bibliographie; excellente étude d'ensemble.)
(114) LŒPER et OPPENHEIM : Gazette des hôpitaux, 25 mai 1901.
(115a) * E. ZUNZ : Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, décembre 1902.
(115b) * L. MONTFET : *Soufre neutre et diazo-réaction*. Société de biologie. Paris, 28 novembre 1903.
(116) FÉRÉ : Bulletin de la Société médicale des hôpitaux, 1888, p. 388.

Perméabilité rénale au bleu de méthylène (épilepsie).

(117) FÉRÉ et LAUBRY : Comptes rendus de la Société de biologie, 23 octobre 1897.
(118) J. VOISIN et MANTÉ : Archives de neurologie, septembre 1898.
(119) BONFIGHI : Rivista sperimentale, 1899, XXV.
(120) SOTGIA : Annali di freniatria, 1901, vol. XI, p. 334-338.

Chapitre III.

De nombreux travaux ont été publiés sur les relations de l'épilepsie avec les états infectieux. Nous en citerons quelques-uns, que nous considérons comme importants ou d'un intérêt particulier par leurs tendances générales ou spéciales.

(121) * PIERRE MARIE : *Infections et Epilepsie.* Semaine médicale, 1892.

(122) Congrès de la Rochelle, 1893 (voir indication bibliographique détaillée, nos 58 et suiv.).

(123) NELSON TEETER : *Origine autotoxique de l'épilepsie.* State Hospitals Bullet., 1896, I, 505-515.

(124) HASKOVEC : *Les auto-intoxications dans les maladies mentales.* Wiener klinische Rundschau, 1898, nos 38 et suiv.

(125) EBSTEIN : *Diabète sucré en concordance avec l'épilepsie.* Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898.

(126) WEBER : *Quelques idées sur le rôle des auto-intoxications dans l'épilepsie.* Münchener medicinische Wochenschrift, 28 juin 1898.

(127) TOULOUSE : *Influence des maladies infectieuses sur les accès d'épilepsie.* Revue de psychiatrie. Paris, 1899.

(128) RUSSEL : *Enquête statistique sur la fréquence de l'épilepsie et ses relations avec d'autres maladies.* The Brain, 1899, p. 593.

(129) RONCORONI : *Rapporto tra accessi epilett. ed autointossic.* Archivio di psichiatria, 1900, XXI ; Neurolog. Centralbl., 1901, p. 405.

(130) CENI et PASTROVITCH : *Rich. sperim. sull' etiol. autotossica dell' epiless.* Rivista sperimentale, 1901, XXVII, p. 1103.

(131) MARTIN JACOBY : *Ueber die Bedeutung der intracelluläre Fermente für Physiologie und Pathologie.* 7e livraison des Ergebnisse der Physiologie. Wiesbaden, 1902, 1re année, 1re partie, p. 213-245.

(132) ARMAND GAUTIER : Loc. cit., 48.

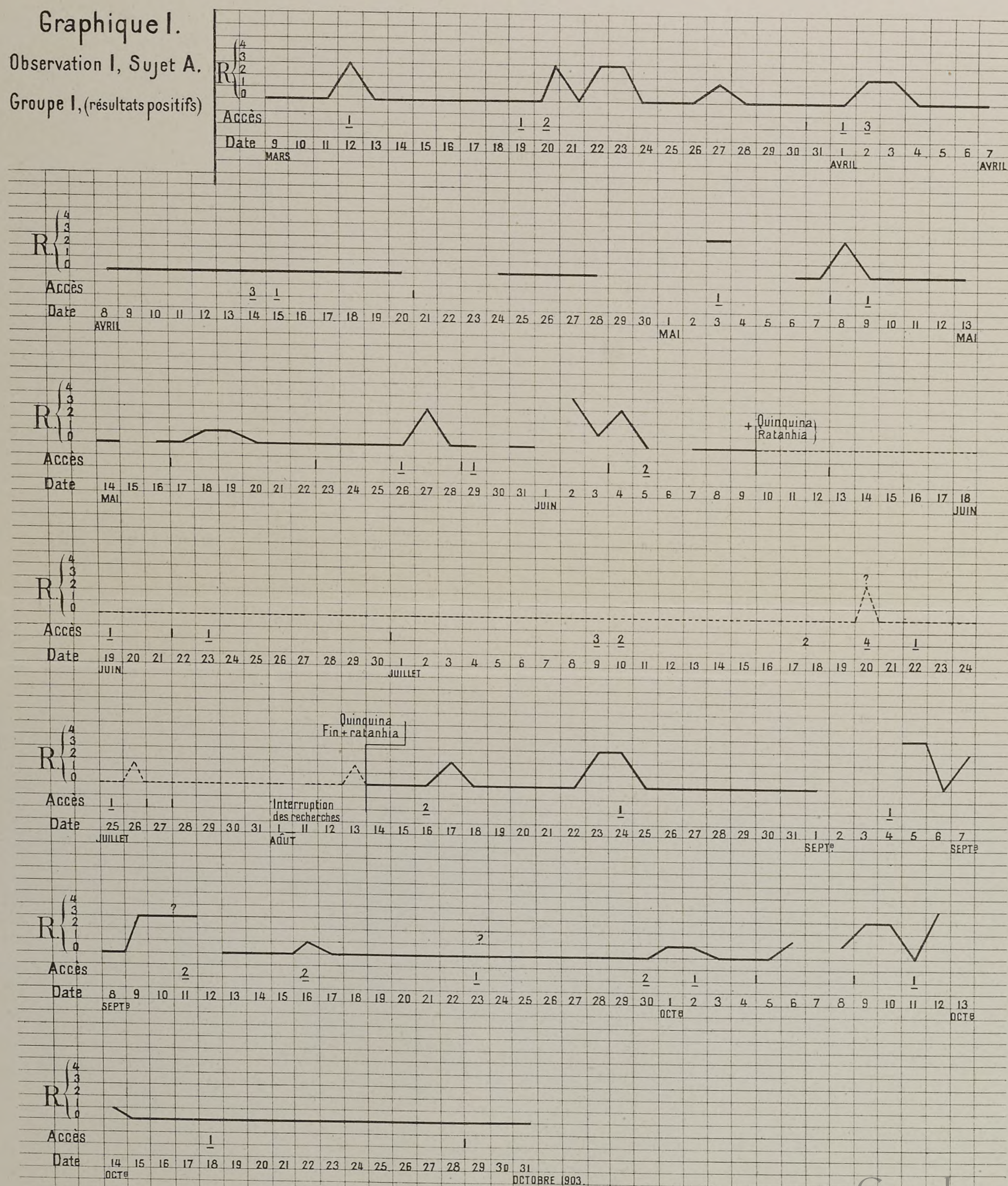
(133) BOUCHARD : *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies.* Paris, 1887.

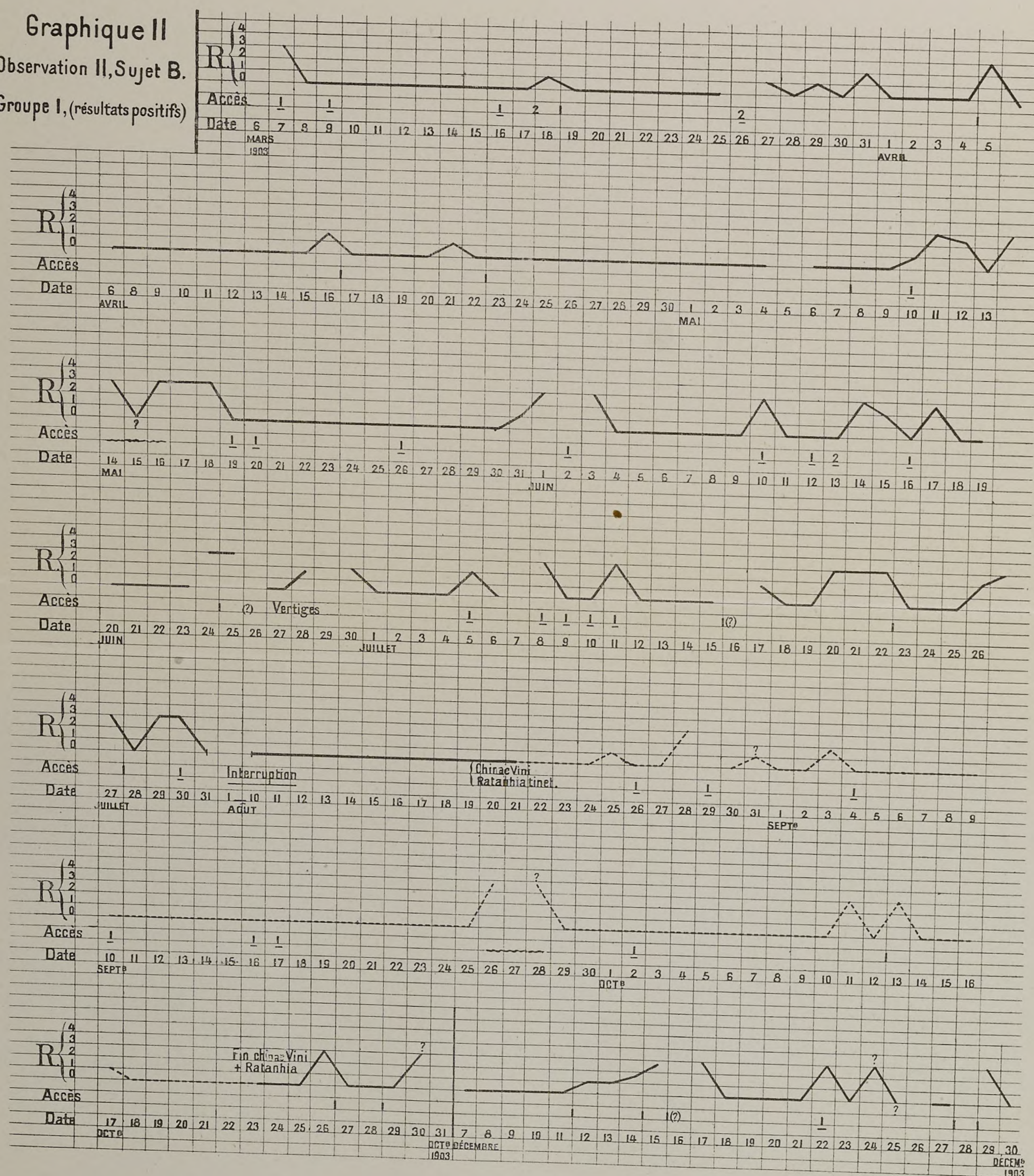
(134) CHARRIN : *Les poisons de l'organisme,* 3 volumes : I. Poisons de l'urine, 1893 ; II. Poisons du tube digestif, 1895 ; III. Poisons des tissus, 1896, Paris.

(135) GRIFFITHS : Loc. cit., 47.

(136) PIERCE CLARK : *Les travaux récents sur l'épilepsie.* Journal of nervous and mental Disease. New-York, juillet 1900. Bibliographie considérable.

N. B. — Le Mémoire in extenso renferme des tableaux-annexes tres étendus donnant d'une manière détaillée les résultats des examens quotidiens des urines. Ces résultats ont été traduits dans les tracés qui suivent.


Graphique I.
Observation I, Sujet A.
Groupe I, (résultats positifs)
R
Accès
Date
MARS
AVRIL
MAI
JUIN
+ Quinquina Ratanhia
JUILLET
Quinquina Fin + ratanhia
Interruption des recherches
AOUT
SEPTe
OCTe
OCTOBRE 1903.

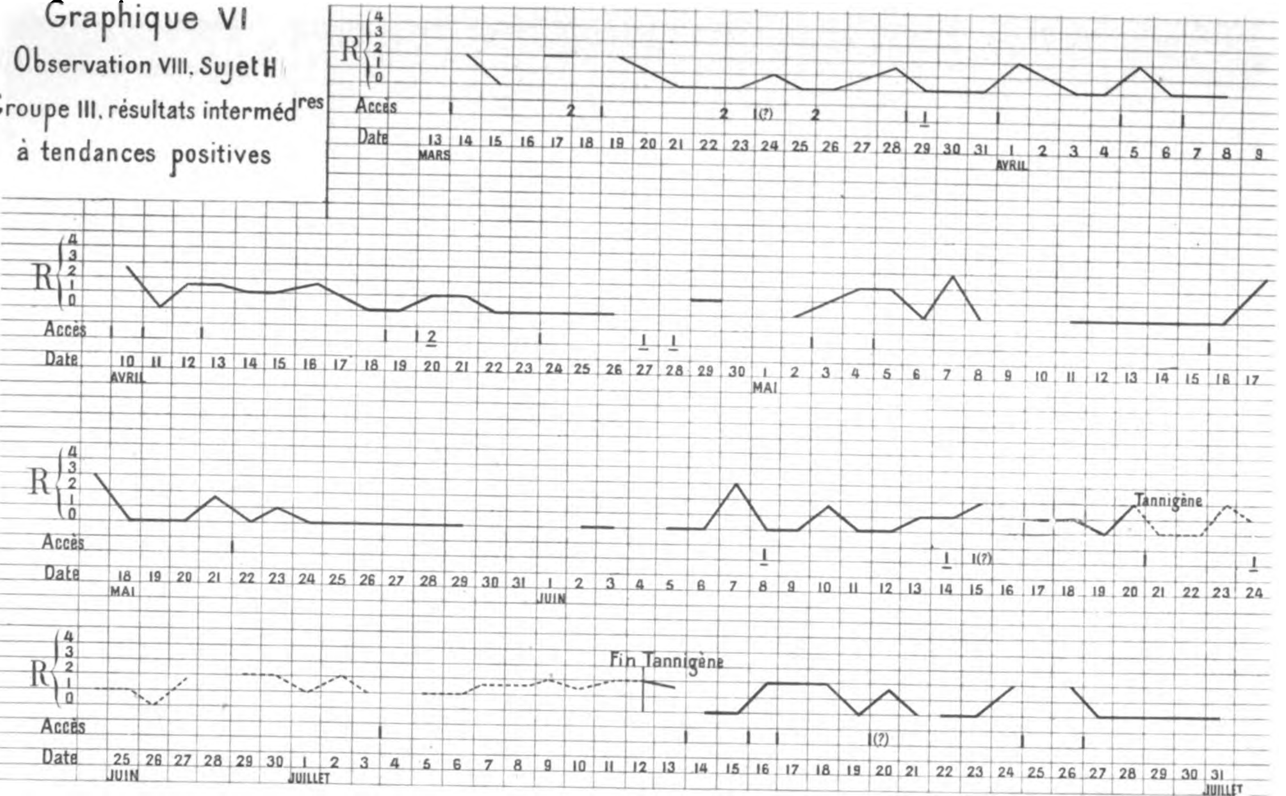


Graphique II
Observation II, Sujet B.
Groupe I, (résultats positifs)
R
Accès
Date
MARS 1903
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET
AOUT
SEPTre
OCTre
DÉCEMBRE
Vertiges
Interruption
Chinae Vini
Ratanhia tinct.
Fin china Vini + Ratanhia
DÉCEMre 1903

Graphique V.

Observation V, Sujet E.

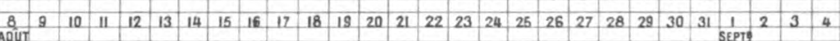
Groupe I, (résultats positifs)

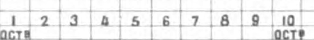

Graphique VI
Observation VIII. Sujet H
Groupe III. résultats intermédres
à tendances positives
Accès
Date
MARS
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET
Tannigène
Fin Tannigène

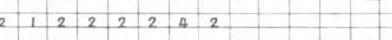
Graphique VII.

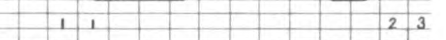
Observation IX, Sujet I

Groupe III, (résultats interméd[res] à tendances positives)

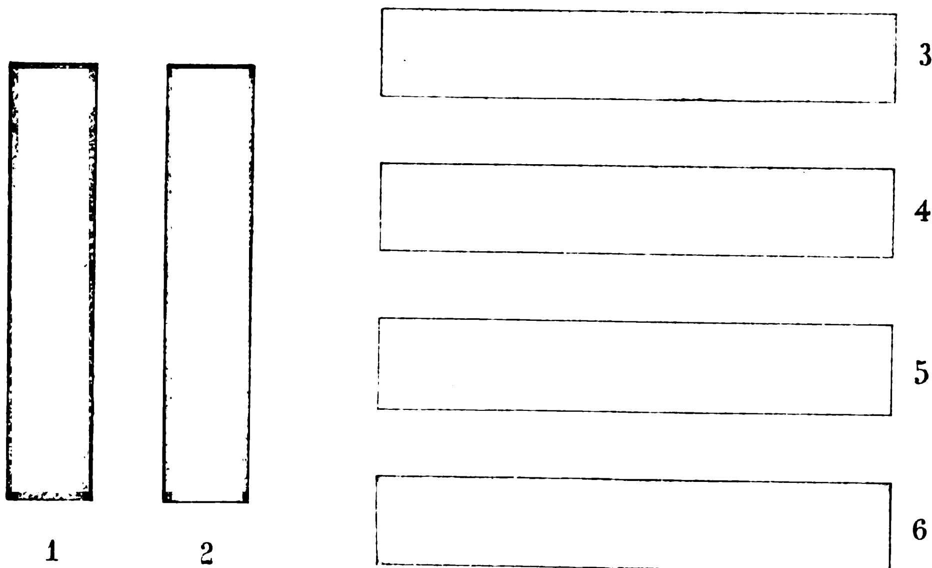








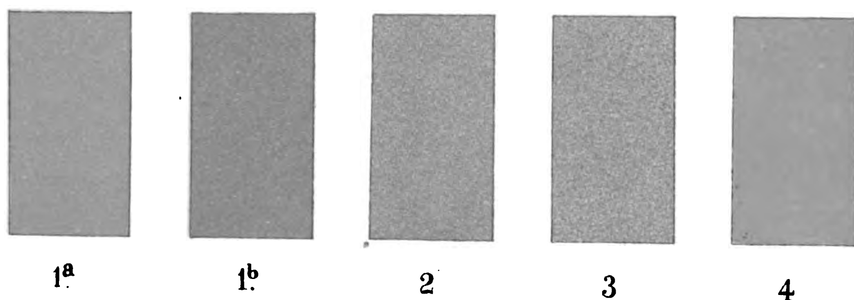
Diazo-réaction dans l'épilepsie.



Coloration du liquide.

Teintes de la mousse.

Extraction de l'azo-substance par l'alcool amylique.



P. Masoin fecit.

G. Lavalette sc.

EXPLICATION DE LA PLANCHE.

Diazo-réaction dans l'épilepsie.

Figures 1 et 2. — Coloration du liquide; réaction positive.

1. Teinte notée 3 dans l'échelle des colorations.

2. Teinte notée 4 dans l'échelle des colorations.

Figures 3, 4, 5 et 6. — Echantillons des teintes offertes par la mousse.

3, 4 et 5 sont notées 3 dans l'échelle des teintes.

6 est notée 4 dans l'échelle des teintes.

Extraction de l'azo-substance par l'alcool amylique.

Urine du malade II, B..., 10 juin 1903. Réaction par le paramido-; extraction par l'alcool amylique (texte, p. 420 et suiv.).

1a. Teinte sous couche de 15 millimètres d'épaisseur, une heure après l'extraction.

1b. De la même urine; extraction trois jours plus tard; la teinte de l'azo-substance est moins pure que dans l'échantillon précédent (même épaisseur de couche).

2. L'échantillon précédent (*1b*) abandonné à la lumière du jour; examen le 4me jour.

3. Le même, au septième jour (20 juin). — Une autre portion du même échantillon, mise à l'abri de la lumière n'atteignit ce degré d'altération qu'après plus de deux mois.

4. Le même, treize jours après l'extraction.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
Direktor Prof. Dr Kionka.

Ueber die Wirkung einiger gechlorter Alkohole.

Eine vergleichende pharmakologische Untersuchung

VON

Dr E. FREY,
Assistent am Institut.

In seiner Arbeit « Zur Theorie der Narkose » hat Kionka(1) die wirksamen Dosen von *Azetaldehyd* und *Chloralhydrat* verglichen, um festzustellen, ob das Chlor-Atom der Träger der narkotischen Wirkung sei. Es zeigte sich, dass beide Stoffe im Verhältnis ihres Molekulargewichtes zur Anwendung kommen mussten, um Narkose zu erzeugen, das heisst, es erwiesen sich beide Narkotika als quantitativ gleich wirksam. Aber welcher Unterschied in der Qualität der Wirkung! Das langsame Schwinden der Reflexe, das allmähliche Einsetzen der Narkose beim Chloralhydrat und die plötzlich mit heftigen Krämpfen beginnende Aldehydwirkung. Dabei zeigte sich, wie schon gesagt, kein Unterschied der Tiefe der Narkose. Die Gabengrösse, die gerade beim Aldehyd Narkose macht, ruft, auf das Molekulargewicht umgerechnet, auch beim Chloralhydrat Narkose hervor. Offenbar entfaltet also hier das ganze Molekül seine Wirkung oder eine Komponente, die beiden gemeinsam ist, kurz, es handelt sich nicht um Wirkung der Chlorbestandteile. Trotzdem ist durch den Chloreintritt die Wirkungsart ganz anders geworden, und zwar, wie Kionka hervorhebt, durch Aenderung der physikalischen Eigenschaften. So schnell, wie beim

(1) Kionka: *Zur Theorie der Narkose.* Arch. int. de Pharm. et de Thér. Bd. VII, S. 475.

Aldehyd die Wirkung einsetzt, verklingt sie auch wieder. Zuerst heftige Reizung der nervösen Zentren durch die plötzlich in sie einbrechenden Aldehydmengen, dann Lähmung, die schnell wieder verklingt, da die Ausscheidung und Oxydation den Stoff schnell unwirksam macht. Es modifiziert also das physikalische Verhalten, das freilich auf der chemischen Konstitution fusst, die Wirkungsart der einzelnen Stoffe erheblich; grösser noch wird der Unterschied werden, wenn wir unlösliche Körper mit löslichen vergleichen. Hier kommt vielleicht neben der Langsamkeit der Aufnahme noch die Elimination in Frage, die inzwischen Zeit hat einzusetzen und unter Umständen mit der Resorption gleichen Schritt halten kann, sodass bei einer gewissen Wirkungsintensität die Höhe erreicht ist, die nun bestehen bleibt, solange der Vorrat des gesetzten Depots Ersatz für die ausgeschiedenen Mengen liefert.

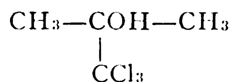
Wie sehr die physikalischen Eigenschaften eines Stoffes für seine Wirkung bestimmend sind, lehrt ja ein Vergleich der « Teilungskoëffizienten », das heisst, das Verhältnis der Oellöslichkeit zur Wasserlöslichkeit. Nach der Meyer-Overton'schen Theorie der Narkose hängt die narkotische Kraft eines Stoffes von der Grösse dieses Verhältnisses ab, da die im Oel und somit auch in den Cholesterinfetten der Ganglienzelle gut löslichen Stoffe dort eine Anreicherung erfahren werden, also aus der an Narkotikum armen wässrigen Lösung, die das Blut vorstellt, von der Zelle bis zur wirksamen Konzentration aufgespeichert werden. Aber die Höhe des Teilungskoëffizienten ist nicht allein massgebend für die Möglichkeit einer Narkose. Dies lehrt ein Vergleich der narkotischen Kraft der Alkoholreihe; sie wächst mit der Länge der Kohlenwasserstoffkette, es verschiebt sich der Teilungskoëffizient immer mehr zu Gunsten des Oeles, aber die absolute Löslichkeit in Wasser und Oel nimmt immer mehr ab, sodass sich praktisch eine Narkose nicht mehr erzielen lässt. Daher sieht man bei manchen Stoffen in Wasser gelöst noch in Spuren eine Beeinflussung z. B. von Froschlarven, aber zu einer Narkose kommt es bei höheren Tieren nicht, eben weil eine Anhäufung des eingebrachten Körpers an der Stelle der Wirksamkeit wegen der schweren Löslichkeit ausgeschlossen ist. Und man erzielt durch Steigerung der Dosis nicht eine Steigerung der Wirkungsintensität, sondern nur eine Verlängerung der Wirkung. Dies ist der Fall bei subkutaner Darreichung fast unlöslicher Stoffe; es wird dann Molekül für Molekül gelöst in den Körperkreislauf eingeführt und gelangt zur zur Wirkung, aber auch zur Ausscheidung, resp. Zerstörung und macht so neu abgespaltenen Molekülen Platz. Dieser Vorgang kann, wie bei der Merkurialisierung des Körpers durch unlösliche Quecksilberpräparate

erwünscht sein, er verhindert aber ein schnelles Erreichen eines ersehnten Wirkungsgipfels.

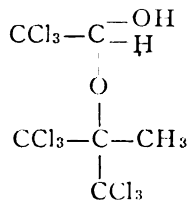
Um diese Unterschiede in der Wirkungsintensität und Wirkungsweise zu studieren, gelangten nun einige Stoffe aus der Reihe der gechlorten Alkohole zur Untersuchung. Und zwar wurde die narkotische Dosis, die tötliche Gabe u. s. w. der einzelnen Stoffe bestimmt und mit einander verglichen; ferner die Zeit des Einsetzens, die Intensität der Beeinflussung und die Wirkung auf die Körperfunktionen überhaupt. Ausserdem gelangte der Schwellenwert zur Beobachtung, d h. es wurde die geringste Konzentration der Stoffe ermittelt, in welcher Froschlarven bei Zimmertemperatur nach 1 Stunde in Narkose verfallen. Diese Konzentration wurde in Teilen der Normallösung ausgedrückt, um einen Vergleich der Stoffe mit einander zu ermöglichen; ebenso wurden die sonstigen Dosen auf das Molekulargewicht berechnet, wie dies KIONKA bei Chloralhydrat und Azetaldehyd getan hatte. Appliziert wurden die Mittel mit einigen Ausnahmen subkutan und zwar die unlöslichen in Gummischleim verrieben. Die schlafmachende Eigenschaft wurde dabei an Hunden studiert, da diese Tiere sich besser zur Beobachtung einer hypnotischen Einwirkung eignen, weil sie intelligenter und geistig beweglicher sind als Kaninchen; letztere dienten sonst als Versuchstiere. Es gelangten nun zur Untersuchung :

1) Chloralhydrat $CCl_3-CH(OH)_2$.

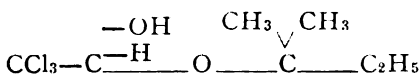
2) Azetonchloroform, auch Chloreton genannt, der Trichlorpseudobutylalkohol



3) Cloran, das Additionsprodukt von Azetonchloroform und Chloral :



4) Dormiol, das Additionsprodukt von Chloral und Amylenhydrat, das Dimethyl-Aethyl-Karbinol-Chloral :



[5) Isopral, der Trichlorisopropylalkohol $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CCl_3}>CHOH$]

6) Butylchloral, der α, β-Trichlorbutylalkohol :

$CH_3—CHCl—CCl_2—CH(OH)_2$.

Chloralhydrat.

$CCl_3—CH(OH)_2$ leicht wasserlöslich (1 : 1)

Die Wirkungsweise dieser Substanz ist so vielfach untersucht und so bekannt, dass es mir fern lag, einen neuen Beitrag zu seiner Beeinflussung der Körperfunktion zu bringen. Nur um mich über die Gabengrösse zu orientieren, die ich bei gleicher Anwendung wie bei den anderen Stoffen brauchte, um einen Erfolg zu sehen, stellte ich diese Versuche an; andrerseits wollte ich die Grösse der Blutdrucksenkung, die Schnelligkeit des Wirkungseintritts und die Vertiefung der Wirkung beobachten und dies eben in einem Mittel, welches, den anderen Stoffen chemisch nahe verwandt, leicht wasserlöslich war und daher auch in grösseren Dosen bald auf einmal zur Aufnahme kam. Allerdings zeigte sich hierbei, dass der Eintritt der Wirkung zwar ziemlich rasch erfolgte, also die Resorption der Substanz schnell von statten ging, dass aber der Zeitraum, welcher bis zum Erreichen einer gewissen Wirkungsintensität nötig war, ziemlich gross war trotz der guten Wasserlöslichkeit des Stoffes, es hatte offenbar die Resorption durch Darniederliegen der Zirkulation gelitten, eine Erscheinung, die beim Menschen wohl selten zur Beobachtung kommt, da man eben von Chloralhydrat Dosen, welche die Zirkulation schädigen, vermeiden wird und so auch den Schwankungen der Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Wege geht.

Die einzelnen Wirkungen sind bekannt genug : Die Herabsetzung der Erregbarkeit des Hirns, der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes, der Eintritt von Schlaf, die Blutdrucksenkung, später die Lähmung des Atmungszentrums und des Herzens.

Der Teilungskoëffizient schwankt nach MEYER (1), zwischen 3° und 36°C, von 0,053 bis 0,236, und die kritische Konzentration für Froschlarven zwischen 1/50—1/250 Normal-Lösung innerhalb dieser Temperaturen; die kritische Konzentration ist die Konzentration der die Kaulquappen umspülenden Lösung, in der sie gerade noch in Narkose verfallen. Ich ermittelte diesen Schwellenwert auf demselben Wege dadurch, dass Froschlarven bei Zimmertemperatur in Gefässe mit verschiedenen Verdünnungen

(1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1901, XLVI, 338.

einer Chloralhydratlösung gesetzt wurden, deren Beobachtung nach einer Stunde ergab, welche geringste Konzentration noch ausreicht, um Kaulquappen unter diesen Bedingungen (eine Stunde Zeit und Zimmertemperatur) zu betäuben; diese Konzentration wurde in Teilen der Normal-Lösung ausgedrückt und war für Chloralhydrat 0,0333 *n*-Lösung d. h. die wässrige Lösung enthielt 164. 0,0333 gr. Chloralhydrat im Liter. In gleicher Weise sind auch die Schwellenwerte für die anderen Substanzen ermittelt.

Ein Kaninchen von 900 gr. erhielt subkutan 50 %-ig 0,3 gr. ohne etwas Abnormes zu zeigen. (= 0,333 gr. pro Kilo Tier.)

Auf subkutane Applikation von 0,5 gr. in 50 %-iger Lösung blieb ein Kaninchen von 900 gr. nach 40 Minuten in Seitenlage liegen, der Kornealreflex war erhalten; die Atmung wurde allmählig sehr oberflachlich, nach 5 Stunden trat tiefe Narkose ein und nach 6 Stunden der Tod. (= 0,555 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 1800 gr. erhielt subkutan 1,4 c.c. der 50 %-igen Lösung und ertrug nach 30 Minuten Seitenlage, nach 3 Stunden war der Kornealreflex erloschen, während der Konjunktivalreflex erhalten blieb; das Tier bewegte den Kopf. Tiefer Schlaf trat nach 4 Stunden ein und hielt bis zum Tod vor, der 6 Stunden nach der Injektion erfolgte. (= 0,777 gr. pro Kilo Tier.)

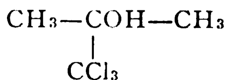
Eine *n*/10-Lösung in der Menge von 2 Tropfen ins Auge des Kaninchens gebracht ruft weder Reizung noch Analgesie hervor. Stärkere Lösungen reizen und rufen Schwellung der Konjunktiva hervor. So macht 1 : 1 nach 3 Minuten Anästhesie und Trübung der Kornea, die viele Stunden anhält.

Ein Kaninchen von 2400 gr. wird ans Kymographion gelegt; die Karotis ist mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht, die Trachea mit einer MAREY'schen Trommel. Das Tier erhält 3,0 c.c. der 50 %-igen Lösung subkutan; nach 80 Minuten wurde die Atmung ruhiger bei gleichem Blutdruck, der Kornealreflex blieb erhalten, das Tier war noch häufig unruhig; nach 3 Stunden ist der Kornealreflex auch noch erhalten, nach weiteren 40 Minuten ist er nicht mehr auszulösen, doch schliesst sich das Auge bei Berühren der Konjunktiva, daher nochmalige Injektion von 3,0 c.c., also 1,5 gr. Chloralhydrat. Nach 10 Minuten erlischt der Lidreflex, und es erfolgt auch auf Klopfen keine Reaktion, nach 20 Minuten vollständige Analgesie. Dabei betrug die Blutdrucksenkung 42,22 % des anfanglichen Druckes. (= 0,625 gr. pro Kilo Tier.)

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung in der Minute	Reflexe	BEMERKUNGEN
9 h. 25'	— 10	76	24	55	+	
9 h. 35'	0	77	28	52	+	Injektion subkutan 3,0 c.c. einer 50 % Lösung.
9 h. 36'	1	68	28	78	+	
9 h. 40'	5	76	31	70	+	
9 h. 50'	15	72	24	60	+	
10 h. 00'	25	72	24	69	+	
10 h. 10'	35	74	24	55	+	
10 h. 20'	45	72	24	55	+	
10 h. 30'	55	71	23	68	+	
10 h. 40'	65	70	26	70	+	
10 h. 50'	75	64	27	75	+	
11 h. 00'	85	68	27	65	+	
11 h. 10'	95	70	24	65	+	
11 h. 20'	105	66	24	58	+	
11 h. 30'	115	70	25	60	+	
11 h. 40'	125	70	22	58	+	
11 h. 50'	135	68	24	62	+	Unruhe.
12 h. 10'	155	62	21	51	schwach	
12 h. 25'	170	57	21	58	schwach	Injektion subkutan 3,0 der 50 % Lösung.
12 h. 40'	185	52	19	50	Kornealkonjunktival-Reflex +	
12 h. 50'	195	40	23	45	—	Auf Kneifen keine Reaktion.
1 h. 00'	205	37	22	45	—	
1 h. 10'	215	34	23	50	—	

Azetonchloroform.

Azetonchloroform, auch Chloreton genannt, ist



das heisst : Trichlorpseudobutylalkohol. Er stellt ein krystallinisches Pulver dar, das einen scharfen Geruch verbreitet und sich nur schwer in Wasser löst. Die 2 %-Lösung heisst Aneson. Die Azetonchloroform findet als Mittel gegen Seekrankheit Verwendung(1); neuerdings ist es der Adrenalinlösung zugesetzt worden, um diese haltbarer zu machen.

Sein Teilungskoëffizient beträgt 14,78 bei Zimmertemperatur und

(1) MERCK : Berichte, 1903.

wurde durch die Chlorbestimmung der restierenden wässrigen Lösung ermittelt.

Froschlarven wurden durch eine 0,000909*n*-Lösung nach 1 Stunde gelähmt, während grössere Verdünnungen unwirksam blieben.

Wegen der schweren Löslichkeit des Präparates wird es zerrieben in Gummischleim injiziert.

Ein Kaninchen von 2800 gr. beginnt nach subkutaner Applikation von 0,6 gr. nach 5 Minuten zu wanken, nach 20 Minuten fällt es auf die Seite, vermag aber den Kopf noch zu erheben. Dieser Zustand ändert sich bis 80 Minuten nach der Injektion nicht, das Tier kann sich noch bewegen, kriecht auch noch unter häufigem Fallen fort. Nach 43 Minuten liegt es auf der Seite, der Kornealreflex ist erhalten, aber schwach; es besteht Nystagmus horizontalis. Das Tier erholt sich wieder vollkommen. (= 0,2141 gr. pro Kilo Tier.)

Nach einer Gabe von 0,7 gr. mit der Schlundsonde in den Magen fällt ein Kaninchen von 2150 gr. nach 35 Minuten hin, nach einer weiteren Stunde liegt es auf der Seite, doch versucht es häufig, sich wieder aufzurichten. Nach 9 Stunden Seitenlage; der Kornealreflex ist noch vorhanden. Auch am nächsten Tage, nach 27 Stunden liegt es noch auf der Seite, der Kornealreflex ist erhalten, es zittert, Kot- und Harnabgang. Tod in der darauffolgenden Nacht (ungefähr 36 Stunden nach der Eingabe). Sektion : Herz schlaff, Leber und Nieren blutgefüllt, linke Lunge ohne Befund, rechte im unteren Teile blaurot, derb. (= 0,325 gr. pro Kilo Tier.)

Bei einem Hunde von 7000 gr. trat nach subkutaner Applikation von 1,2 gr. in Gummischleim eine geringe Müdigkeit ein. (= 0,17 gr. pro Kilo Tier.)

Nach subkutaner Injektion von 1,5 gr. bei einem 7500 gr. schweren Hunde machte sich nach 3/4 Stunden etwas Müdigkeit bemerkbar, die nach 4 Stunden wieder schwand. (= 0,2 gr. pro Kilo Tier.)

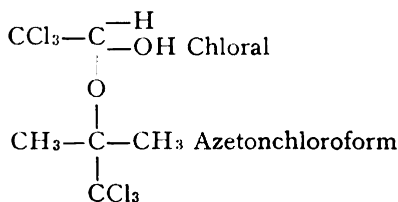
Auf eine subkutane Gabe von 2,5 gr. in Gummischleim um 10 Uhr früh wurde ein 8200 gr. schwerer Hund erst am Nachmittag etwas müde, es stellte sich am nächsten Tage Schwanken des ganzen Körpers ein, er fiel oft um, beim Fressen fiel der Kopf ins Futter und schwankte in der Schüssel hin und her; aber das Tier frass und hat nicht gebrochen. Dieses Bild änderte sich bis zum dritten Tage nur insofern, als der Hund schon wieder unter starkem Schwanken laufen konnte. Allmählich erfolgte vollkommene Erholung. (= 0,305 gr. pro Kilo Tier.)

Um den Einfluss des Azetonchloroforms auf Blutdruck und Atmung zu prüfen, wird ein Kaninchen von 1950 gr. ans Kymographion gelegt, ein Quecksilbermanometer zeichnet den Blutdruck in der Karotis und den Puls an, eine MAREY'sche Trommel in Verbindung mit einer Trachealkanüle die Atmung, während ein Zeitschreiber die Sekunden markiert. Das Azetonchloroform wurde subkutan in Gummischleim gegeben und zwar 0,4 gr. Im Verlauf von 2 1/2 Stunden trat ein Sinken des Blutdruckes von 94 mm. Hg. auf 65 mm. ein, die Pulszahl sank von 25 in 1/4 Minute auf 18, die Pulse wurden grösser, während die Atmung ziemlich unbeeinflusst blieb.

Zeit	Zeit nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung in 1 Minute	Reflexe	Bemerkungen	
9 h. 22′	8	94	25	50	+		
9 h. 30′	0	98	24	50	+	Inj. von 0,4 gr. Azetonchloroform subkutan	Der Blutdruck zeigte regelmässig periodische Schwankungen, deren Wellenlänge 6 Sekunden, deren Amplitude 16 mm. Hg. ausmachten. (TRAUBE-HERING'sche Wellen.)
9 h. 33′	3	96	24	50	+		
9 h. 40′	10	96	23	52	+		
9 h. 55′	25	88	22	50	+		
10 h. 10′	40	86	22	50	+		
10 h. 35′	2Std.5′	88	22	45	+		Die Wellen sind immer länger geworden, daher hielt sich der Blutdruck auf kurze Strecken ziemlich auf gleicher Höhe.
11 h. 00′	30	80	23	60	+		
11 h. 18′	48	60	19	45	+		
11 h. 32′	2Std.2′	64	19	48	+		
11 h. 42′	12	70	18	40	+		
11 h. 57′	27	58	17	42	+		
12 h. 00′	30	65	18	45	sehr schwach		

Azetonchloroform in Substanz ins Kaninchenauge gepulvert ruft eine Anästhesie von 1 Stunde Dauer hervor; eine *n*/10 Lösung dagegen nicht mehr.

Cloran.



Cloran ist das Additionsprodukt von Azetonchloroform und Chloral. Weisse Nadeln, leicht sublimierend, in Wasser sehr schwer löslich, leicht löslich in Alkohol und ziemlich gut in Glycerin (1 : 10), riecht kampferartig. Es ist bisher noch nicht untersucht worden. Der Teilungskoëffizient beträgt 1,97 bei Zimmertemperatur und wurde durch die Chlorbestimmung der nach dem Schütteln verbleibenden wässrigen Lösung bestimmt.

Froschlarven verlieren nach einer Stunde in einer 0,00125 *n*-Lösung die Reaktionsfähigkeit auf Kneifen und stellen ihre Bewegungen ein, schwächere Lösungen sind nach dieser Zeit unwirksam.

Lokal wirkt Cloran stark reizend und dabei etwas anästhesierend.

In Substanz in den Konjunktivalsack eines Kaninchens gebracht ruft es sofort Trübung der Kornea und vollständige Anästhesie hervor. Bald darauf ist der Korneal-

reflex wieder auszulösen, während Rötung und Schwellung der Konjunktiva noch besteht. Nach 10 Minuten dasselbe Bild, Konjunktiva wulstförmig geschwollen.

Am Kaltblüter sieht man nach kurzer Reflexübererregbarkeit eine allmählig fortschreitende Lähmung Platz greifen, während die Herztätigkeit erst spät erlischt :

Ein Frosch erhält 0,01 gr. Cloran unter die Rückenhaut. Nach 15 Minuten geringe Reflexübererregbarkeit, keine Irradiation, sonst nichts. Nach 20 Minuten etwas unbeholfene Bewegungen, das Tier erträgt die Rückenlage nicht. Auch nach 25 Minuten legt sich der Frosch sofort wieder um, ebenso nach 45 Minuten, 1 Stunde 30 Minuten, 2 Stunden.

Auf eine Gabe von 0,03 gr., ebenso in Substanz unter die Rückenhaut. treten nach 8 Minuten unbeholfene Bewegungen ein, nach 13 Minuten bleibt der Frosch auf dem Rücken liegen, Reflexe und Atmung sind vorhanden. Nach 18 Minuten kann er sich aus der Rückenlage nicht mehr umlegen, trotz vieler Versuche. Nach 21 Minuten hören die Spontanbewegungen auf, die Reflexe sind matt, Atembewegungen sind vorhanden. Nach 28 Minuten fehlen die Reflexe, Atembewegungen sind nicht wahrnehmbar, vollständige Lähmung, das Herz schlägt kräftig. Nach 1 Stunde und 23 Minuten steht auch das Herz.

Nach einer Dosis von 0,05 gr. unter die Rückenhaut eines Frösches sieht man, dass nach 9 Minuten die Bewegungen unbeholfen werden, der Frosch liegt schlaff auf dem Bauch. Nach 14 Minuten bleibt er auf dem Rücken liegen. Atembewegungen sind vorhanden, die Reflexe prompt auszulösen, doch macht das Tier keine Spontanbewegungen. Nach 19 Minuten sind die Reflexe erloschen, während das Herz noch nach 27 Minuten kräftig schlägt; erst nach 44 Minuten wird der Herzschlag schwach, um nach 1 3/4 Std. aufzuhören.

0,1 gr. unter die Rückenhaut eines Frosches gebracht, rufen nach 3 Minuten Lebhaftigkeit der Reflexe hervor, nach 7 Minuten beginnen sie matter zu werden, das Umlegen in die Bauchlage ist ungeschickter, die Bewegungen werden unbeholfen. Nach 15 Minuten sind die Reflexe nahezu erloschen, die Rückenlage ist konstant, die Atmung langsam, das Herz schlägt kräftig, keine Spontanbewegungen mehr. Auch nach 45 Minuten schlägt das Herz noch kräftig, ebenso nach 1 Stunde 25 Minuten; nach 1 Stunde 45 Minuten steht es.

Die narkotische Wirkung zeigt sich am Warmblüter folgendermassen : Auf 0,2 gr. in Gummischleim subkutan legt ein Kaninchen von 2450 gr. den Kopf auf die Erde, 1 Stunde später hat es sich wieder erholt. (= 0,081 gr. pro Kilo Tier.)

Bei einem Kaninchen von 2450 gr. macht sich auf 0,3 gr., in den Magen gegeben, eine allgemeine Schwäche nach 1 Stunde geltend. In die Höhe gehoben, fällt es um, Reflexe vorhanden. Nach 1 Stunde 15 Minuten liegt es auf der Nase, Kornealreflex auszulösen. Nach 2 Stunden 45 Minuten sitzt es ruhig da, hat die Augen zugekniffen. Nach 7 Stunden reagiert es kaum auf Stösse, Kornealreflex vorhanden. Umgelegt bleibt es unbeweglich auf der Seite liegen; der Zustand sieht einer Halbnarkose ähnlich. Nach 24 Stunden noch etwas schwach, läuft aber umher; auf die Seite gelegt, erhebt es sich, wenn auch nur mühsam. (= 0,122 gr. pro Kilo Tier.)

Als Emulsion in den Magen rufen 0.3 gr. bei einem Kaninchen von 900 gr. dasselbe Bild nach 2 Minuten hervor, nach 5 Minuten liegt es auf der Seite, die Atemzüge sind

vertieft, etwas beschleunigt, folgen sich aber in regelmässigen Abständen, 50 in der Minute. 200 Pulse regelmässig, Kornealreflex erloschen, Muskulatur schlaff, Pupillen mittelweit. Nach 25 Minuten dasselbe Bild, 200 Pulse, 50 Atemzüge in der Minute, leicht angestrengte Atmung; ebenso nach 1 Stunde 45 Minuten. Nach 3 Stunden ist der Herzschlag nicht zu fühlen, nach 6 Stunden besteht der gleiche Zustand. Tod tags darauf. Sektion: Pallissadenstrichelung der Nieren deutlich, von roter Farbe, Grenzzone undeutlich; Organe sehr blutreich, Lungen, besonders rechter Lappen nicht überall lufthaltig, sehr viel Blutextravasate, Stauung im Unterlappen. Urin frei von Eiweiss und Zucker. (= 0,33 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 0,5 gr. als Emulsion in den Magen tritt bei einem Kaninchen von 1300 gr. nach 6 Minuten beim Gehen Schwanken auf; umgelegt vermag es den Hinterkörper nicht mehr aus der Seitenlage aufzurichten. Nach 10 Minuten liegt das Tier auf der Seite, 196 Pulse, regelmässig, 40 Atemzüge in der Minute, der Kornealreflex ist langsam. Nach 35 Minuten 180 Pulse, regelmässig, kräftig, sonst das gleiche Bild. Nach 2 Stunden klonische Krämpfe der Extremitäten, Atmung regelmässig, Pulse ebenso, kräftig; Kornealreflex vorhanden. Nach 6 Stunden derselbe Zustand. Später wird Puls und Atmung schwächer. Tod. Sektion : Lungen blutig suffundiert, sonst nichts. (= 0,38 gr. pro Kilo Tier.)

Am Hunde war auf subkutane Dosen ein ähnliches Bild zu sehen, nur dass die schlafmachende Wirkung an diesem, für solche Studien geeigneteren Tiere deutlicher ausgeprägt war.

Ein Hund von 6000 gr. erhielt 0,7 gr., nach 7 Minuten legt er sich zum Schlafen nieder, schenkt den Vorgängen der Umgebung wenig Aufmerksamkeit. Auch nach 4 Stunden reagiert er auf Anrufen kaum, sitzt schläfrig da, Zittern. Tags darauf wieder normal. (= 0,1166 gr. pro Kilo Tier.)

Eine Dosis von 1,0 gr. rief bei einem Hunde von 6000 gr. nach 2 Stunden Schlaf hervor, er reagierte dabei auf Anrufen nicht. Nach 7 Stunden ist er wieder munterer und nach 8 Stunden frisst er, völlig erholt, seine Abendmahlzeit. (= 0,166 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7600 gr. verfiel auf 2,0 gr. subkutan, erst nach 5 Stunden in Schlaf, war vorher zwar müde, reagierte aber noch auf Anrufen. Dann hielt der Schlaf 1—2 Stunden an, doch erhob das Tier noch den Kopf, wenn man es störte; später wieder normal, noch etwas faul. (= 0,26 gr. pro Kilo Tier.)

Eine längere Dauer der Einwirkung wurde durch Vergrösserung der Gabe erhalten: Ein Hund von 6300 gr. schlief auf 2,0 gr. nach 6 Stunden, war nach 7 1/2 wieder aufgewacht, doch noch müde; diese Müdigkeit hielt bis 9 Stunden nach der Injektion vor, worauf er wieder in Schlaf verfiel, doch durch Rufen leicht zu erwecken war. (0,31 gr. pro Kilo Tier.)

Eine Verstärkung der Wirkung war auch durch eine Gabe von 4,0 gr. Cloran subkutan nicht zu erreichen; der 7000 gr. schwere Hund war aus dem Schlaf, der nach 30 Minuten begann, durch Anrufen noch zu erwecken. (= 0,57 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 7,0 gr. Cloran trat bei einem 7000 gr. schweren Hunde nach 25 Minuten Schlaf ein, aus dem er leicht zu erwecken war, nach 1 Stunde und 25 Minuten gelang es jedoch nur durch starke Reize, wie Händeklatschen, ganz nahes Herangehen, ihn zum Erheben des Kopfes zu bringen. Nach 1 Stunde und 40 Minuten steht das Tier auf, läuft

umher, dehnt sich. Die Bewegungen sind dabei etwas unbeholfen. Den ganzen Tag schläft es weiter, reagiert nur schwer, ermuntert sich langsam, dann aber läuft es umher, um sich bald darauf wieder zum Schlafen hinzulegen. Tags darauf ist es nur schwer zu ermuntern, auch durch Stossen nicht. Wenn es aber erst aufgestanden ist, ist es ganz mobil. Beim Laufen und Stehen taumelt es stark, der Kopf schwankt, es fällt beim Laufen hin, läuft breitbeinig. Beim Fressen schwankt sein Kopf in der Schüssel hin und her, sodass es das Futter herauswirft. Nachmittags lässt es Urin im Liegen. Wenn man den Kopf hält und die Schnauze ins Wasser steckt, säuft es, dabei verschluckt es sich. Aus seinem permanenten Schlafen ist es nicht mehr zu erwecken. 2 Tage später reagiert es auf nichts. der Zustand sieht komatös aus. Das Tier säuft, wenn man ihm dabei in obiger Weise hilft, aufrecht halten kann es den Kopf, doch hindert ihn das starke Schwanken am Trinken. Während des Schlafes wechselt das Tier die Lage des Kopfes; aufstehen jedoch kann es nicht. Dieser Zustand hält bis zum 5. Tage nach der Injektion an, es frisst vom 2. Tage ab nichts mehr, trinkt nur wenig mit Unterstützung. Erst am 5. Tage frisst es wieder. Es ist stark abgemagert. Schläft noch immer. Erst vom 6. Tage wird es munterer, frisst sehr viel, sodass es in ein paar Tagen wieder sein früheres Gewicht erreicht und sich vollständig erholt hat. (= 1,0 gr. pro Kilo Tier.)

Um die Verhältnisse bei längerer Darreichung zu prüfen, erhielt ein Kaninchen von 2500 gr, täglich 0,25 gr. in den Magen.

Kaninchen.

							Gewicht	Harn :	Albumen	Saccharum
1.	Tag	0,25	gr.	Chloran	in den	Magen.				
2.	»	»	»	»	»	»	2430	»	—	—
3.	»	»	»	»	»	»	2420	»	—	—
4.	»	»	»	»	»	»	2450	»	—	—
5.	»	»	»	»	»	»	2430			
6.	»	»	»	»	»	»	2410			
7.	»	»	»	»	»	»	2410	»	—	Glykuronsäure ?
8.	»	»	»	»	»	»	2380	»	—	»
9.	»	»	»	»	»	»	2350	»	—	»
10.	»	»	»	»	»	»	2310	»	—	reduzierende Substanz
11.	»	»	»	»	»	»	2320	»	—	» »
12.	»	»	»	»	»	»	2320	»	—	» »
13.	»	»	»	»	»	»	2300	»	—	» »
14.	»	»	»	»	»	»	2360	»	—	» »

Die Aenderungen des Blutdruckes, Pulses, der Atmung, waren folgende : Ein Kaninchen von 1550 gr. wird ans Kymographion gelegt, ein Hg-Manometer schreibt Puls und Blutdruck durch eine Kanüle in der Karotis.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
11 h. 20′	— 1	20	29	36	+	
11 h. 21′	0	83	29	36	+	Injektion von 0,3 gr. subkutan.
11 h. 25′	4	67	29	36	+	
11 h. 29′	8	55	29	36	+	
11 h. 32′	11	38	25	36	+ schwach	
11 h. 35′	14	35	24	36	»	
11 h. 38′	17	26	26	36	»	
11 h. 43′	22	26	20	36	—	
11 h. 47′	26	32	22	36	—	
11 h. 51′	30	29	22	36	—	
11 h. 53′	32	28	22	36	—	
11 h. 56′	35	32	24	36	—	
12 h. 02′	41	36	24	36	—	
12 h. 08′	47	28	22	36	—	
12 h. 10′	49	37	20	36	—	
12 h. 15′	54	26	22	36	—	
12 h. 16′	55	36	22	36	—	
12 h. 20′	59	33	22	36	—	

Ein Kaninchen von 1850 gr. wird tracheotomiert, die Kanüle mit einer MAREY'schen Trommel verbunden, eine Kanüle in der Karotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer Puls und Atmung aufzeichnet, während ein Zeitschreiber die Sekunden markiert.

9 h. 12′	— 28	88	25	56	+	
9 h. 16′	— 24	84	23	56	+	
9 h. 40′	0	90	24	48	+	Injektion subkutan von 0,9 gr. in Gummi.
9 h. 43′	3	88	24	48	+	
9 h. 52′	12	80	24	44	+	
10 h. 00′	20	72	23	40	+	
10 h. 10′	30	66	24	40	+	
10 h. 30′	50	40	21	40	+	
10 h. 40′	1 Std.	51	22	40	+ schwach	
10 h. 50′	10	46	20	36	— Kornealreflex	Auf Kneifen keine Reaktion.
11 h. 00′	20	50	20	36	—	
11 h. 10′	30	40	20	32	—	
11 h. 30′	40	38	19	30	—	
12 h. 00′	2 Std. 20′	33	20	20	—	

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
1 h. 10′	3 Std. 30′	30	14	34	—	
1 h. 20′	40	46	15	24	—	
2 h. 10′	4 Std. 30′	26	15	24	—	Die Pulse sind sehr klein.
3 h. 27′	5 Std. 47′	24	14	24	—	» » » » »
3 h. 47′	6 Std. 07′	22	14	20	—	» » » » »
4 h. 39′	7 Std. 59′	19	12	16	—	Die Pulse sind so klein, dass der Schwimmer sie nicht mehr anzeigt, sodass man sie am Meniskus ablesen muss.
5 h. 00′	8 Std 20′	14	9,2	12-16	—	
5 h. 30′	50	7	8,8	12	—	
6 h. 30′	9 Std. 50′	3	7,6	10	—	

Plötzlich hebt sich der Blutdruck auf 32 mm. Hg, es setzen grosse Pulse ein; nach 10 Sekunden sinkt der Druck auf 0. Tod.

Die Sektion ergiebt nur Hypostasen in der linken Lunge, sonst nichts.

Um die Wirkung auf Blutdruck, Atmung, Puls, etc. in kleiner Dose vom Magen aus zu studieren, wird ein Kaninchen wie oben ans Kymographion gelegt. Gewicht des Tieres 1850 gr.

Zeit	Minuten nach der Eingabe	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
9 h. 45′	— 55	105	12	40	+	Grosse Vaguspulse.
9 h. 50′	— 50	105	24	36	+	Pulse wie gewöhnlich.
10 h. 40′	0					Da die Einführung der Magensonde nicht gelingt, wird die Oesophagotomie gemacht und 0,18 gr. in den Magen injiziert.
10 h. 49′	9	100	26	48	+	
11 h. 02′	22	102	24	48	+	
11 h. 38′	58	96	23	40	+	
11 h. 55′	1 Std. 15′	94	23	40	+	
12 h. 15′	35	88	23	48	+	
12 h. 32′	52	88	25	44	+	
12 h. 36′	56	93	23	44	+	
12 h. 46′	2 Std. 6′	94	22	48	+	

Es zeigte sich also keine wesentliche Beeinflussung der genannten Körperfunktionen.

Dormiol.

Dormiol ist eine Verbindung von Chloral und Amylenhydrat und zwar nach seinen Erfindern Fuchs und Koch (1) entsprechend der Formel:

$$
\begin{array}{c}
C{\equiv}Cl_3 \\
| \\
C{<}^{\displaystyle =O}_{\displaystyle H}
\end{array}
+
\begin{array}{c}
CH_3 \quad CH_3 \\
\vee \\
C{-}OH \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_3
\end{array}
=
\begin{array}{l}
C{\equiv}Cl_3 \qquad\qquad CH_3 \quad CH_3 \\
| \qquad\qquad\qquad\qquad \vee \\
C{<}^{\displaystyle O{-}H}_{\displaystyle H} \qquad\qquad\quad | \\
|______O______C \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH_2 \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH
\end{array}
$$

Chloral — Dimethyl-Aethylkarbinol (Amylenhydrat). — Dimethyl-Aethyl-Karbinol-chloral (Dormiol.)

Diese Substanz stellt eine wasserhelle Flüssigkeit dar, stechend mentholartig riechend und von kühlend brennendem Geschmack, Sie besitzt ein spezifisches Gewicht von 1,24 bei 15°C und ist mit Alkohol, Aether, fetten und aetherischen Oelen in jedem Verhältniss mischbar. Mit Wasser mischt sich das Dormiol nur schwer, d. h. es scheidet sich nach längerer Zeit wieder aus; daher wird das Mittel als Dormiolum solutum 50 % in haltbarer Form in den Handel gebracht.

Klinische Berichte liegen eine ganze Reihe vor, und zwar ist das Urteil über dieses Präparat ein günstiges; die Praktiker halten es für ein brauchbares und ziemlich sicher wirkendes Schlafmittel.

Der Teilungskoëffizient des Dormiol wurde durch Konzentrationsbestimmung der wässrigen Lösung nach dem Schütteln mit dem Zeiss'schen Eintauchrefraktometer ermittelt und ergab den Wert von 0,515 bei Zimmertemperatur.

Kaulquappen reagieren nach 1 Stunde in Konzentrationen von 0,02307 *n*-Lösung nicht mehr auf Kneifen.

50 %-Lösung ruft, in den Konjunktivalsack gebracht, heftige Reizung der Konjunktiva und für kurze Zeit Anästhesie hervor.

Auf eine subkutane Gabe von 0,5 in 50 %-Lösung bei einem 1300 gr. schweren Kaninchen zeigt sich nichts. (= 0,384 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2250 gr. erhält subkutan 0,14 gr. in starker Verdünnung, nach

(1) Fuchs und Koch : Münch. med. Wochenschr., 1898, No 37; ferner Baroch : *Experimentelle Untersuchungen über das Dormiol.* Allg. med. Centralzeitung, 1902, Nr 3.

20 Minuten noch 1,25 gr. d. h. 2,5 c.c. der 50 %-Lösung. 20 Minuten nach der zweiten Injektion fällt es auf die Seite. Der Kornealreflex ist prompt. Nach 1 Stunde 50 Minuten ist der Kornealreflex erloschen, das Tier atmet ruhig auf der Seite liegend. Am anderen Tage erholt es sich, zeigt aber noch grosse Müdigkeit. (= 0,6177 gr, pro Kilo Tier.)

Bei einem Kaninchen von 900 gr. begannen die Erscheinungen nach subkutaner Injektion von 0,5 gr. in 50 %-Lösung nach 40 Minuten.

Das Tier kann sich nur schwer aus der Seitenlage aufrichten. Nach 1 1/2 Stunde ist der Kornealreflex erhalten, das Tier liegt ruhig auf der Seite. Nach 2 1/2 Stunden frisst es liegend. Nach 4 Stunden ist der Kornealreflex erloschen, Am nächsten Tage Tod. Die Sektion ergiebt nichts. (= 0,555 gr. pro Kilo Tier.) Trotz der etwas kleineren Dosis erlag dieses Tier der Narkose. Daran kann die Teilung der Gabe beim vorigen Kaninchen nicht schuld sein, denn durch die zweite Injektion erhielt es 0,555 gr. pro Kilo Tier wie das letztere Tier. Jedenfalls liegt der Grund in der geringeren Grösse und darum stärkeren Abkühlung des zweiten Kaninchens, vielleicht sind andere Unterschiede, wie verschiedener Fettreichtum, etc. das Ausschlaggebende.

Ein etwas grösseres Kaninchen, 1200 gr., zeigte nach 0,625 gr., in 50 %-Lösung subkutan injiziert, nach 27 Minuten Schwanken des Körpers, nach 40 Minuten liegt es auf der Seite, nach 1 Stunde 8 Minuten ist der Kornealreflex erloschen; nach 2 Stunden ist er wieder vorhanden, und nach 4 Stunden hat sich das Tier wieder aufgesetzt, es fällt zwar noch hin und gleitet aus, erträgt aber die Seitenlage nicht mehr. Tags darauf erholt. (= 9,52 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7000 gr. wird bald nach subkutaner Injektion von 2,5 gr., als 50 %-Lösung gegeben, müde. Nach 1 1/2 Stunde bleibt er, wenn man ihn anruft, liegen, endlich kommt er, doch fällt er dabei auf die Seite. Derselbe Zustand besteht noch nach 3 1/2 Stunden. Nach 7—8 Stunden hat sich das Tier völlig erholt. (=0,359 gr. pro Kilo Tier.)

4,8 gr. = 9,6 c.c. der 50 %-Lösung subkutan versetzen einen 7600 gr. schweren Hund schon nach 1/2 Stunde in Schlaf, er erwacht nur auf energisches Händeklatschen. Das sonst muntere Tier schwänzelt kaum. Auch erhebt es sich nicht. Nach 2 1/2 Stunden ist tiefe Narkose eingetreten, es reagiert auf keinen Reiz, doch macht es Spontanbewegungen. Nach 7 Stunden erhebt es den Kopf wieder, doch ist es noch sehr müde. Am anderen Tage hat es sich vollständig erholt. (= 0,631 gr. pro Kilo Tier.)

Das Verhalten des Pulses, des Blutdruckes, der Atmung wurde am Kaninchen geprüft, das am Kymographion lag; eine Kanüle in der Karotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden, Trachealkanüle mit MAREY'scher Trommel, Zeitschreiber. Gewicht des Tieres 2800 gr.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
3 h. 50'	— 12	90	19	32	+	
3 h. 52'	— 10	90	19	32	+	
4 h. 02'	0	94	19	42	+	Subkutane Injektion von 2,5 c.c. Dormiolum solutum (1 : 1).
4 h. 15'	13	94	21	48	+	
4 h. 30'	28	94	20	48	+	
4 h. 45'	43	94	21	52	+	
5 h. 00'	58	92	22	58	+	
5 h. 15'	1 Std. 13'	94	25	60	+	
5 h. 30'	28	92	22	65	+	
5 h. 45'	43	90	25	72	+	Subkutane Injektion von 3,0 c.c. Dormiolum solutum (1 : 1).
5 h. 49'	47 (4)	89	22	60	+	
6 h. 00'	58 (15)	80	22	58	+	
6 h. 15'	2 Std. 13' (30)	70	22	55	—	Unruhe; Pulse stets paarweise gruppiert.
6 h. 30'	28 (45)	64	21	62	—	
7 h. 00'	58 (1 Std. 15')	62	21	50	—	
7 h. 06'	3 Std. 4' (1 Std. 21')	54	20	50	—	Unruhe.
7 h. 15'	13 (1 Std. 30')	58	19	58	—	Pulse klein.
7 h. 30'	28 (1 Std. 45')	51	19	54	—	

Isopral.

Isopral(1), der Trichlorisopropylalkohol $\begin{matrix}CH_3\\CCl_3\end{matrix}>CHOH$ ist ein krystallinischer Körper, der bei 49° schmilzt. Er ist in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich. Der Teilungskoëffizient beträgt 9,59. Den Schwellenwert an Froschlarven ermittelte ich zu 0,00140. Eine 0,6 %-Lösung, ins Auge eines Kaninchens gebracht, ruft Anaesthesie für kurze Zeit hervor, daneben machen sich Reizerscheinungen geltend. Das Isopral macht nach IMPENS ein Sinken des Blutdruckes, das nach kleinen Gaben unbedeutend, aber nach grösseren beträchtlich ist; die Atmung wird verlangsamt wie im natürlichen Schlafe. Die Pulsfrequenz nimmt nicht regelmässig ab. Nach 0,1 gr. pro Kilo Kaninchen tritt leichter Schlaf auf, nach 0,2 gr. pro Kilo fester Schlaf mit Erlöschen des Kornealreflexes. Die Dosis letalis beträgt 0,9 gr. pro Kilo Tier. Hunde schlafen auf 0,093 gr. pro Kilo Tier.

(1) IMPENS : *Pharmakologisches über ein neues Schlafmittel, das Isopral.* Therap. Monatsh. 1903, Heft. 9 und 10.

Buthylchloral.

Eine weisse krystallinische Substanz, von ziemlich scharfem Geruche, in Wasser sehr schwer löslich; chemisch stellt sie α-, β-Trichlorbutylaldehyd dar, also : $CH_3-CHCl-CCl_2-CH(OH)_2$.

Der Teilungskoëffizient beträgt 2,25 bei Zimmertemperatur und wurde durch Chlorbestimmung festgestellt.

Kaulquappen verlieren nach 1 Stunde bei Zimmertemperatur in einer 0,002 Normal-Lösung die Reaktionsfähigkeit

In Substanz ins Auge gepulvert ruft es eine Anästhesie von mehreren Stunden hervor.

Subkutan in Lösung einem Kaninchen von 2400 gr., in einer Dosis von 0,194 gr. beigebracht, macht es keine Erscheinungen.

Ein 1650 gr. schweres Kaninchen schreit bald nach gleicher Gabe, doch zeigt es nichts Abnormes.

Ein Tier von 1200 g.. kann nach derselben Dosis subkutan die Hinterbeine nach 10 Minuten nur schwer dirigieren, taumelt nach 20 Minuten stark. Weitere Erscheinungen treten nicht auf, es erholt sich vollkommen. (= 0,171 gr. pro Kilo Tier.)

In Lösung erhalten vier Kaninchen von 1300 gr. subkutan 0,291, 0,388, 0,388 gr. ohne Symptome einer Vergiftung zu zeigen.

Ein ebenso schweres Kaninchen erhält 0,485 gr. in Lösung subkutan und liegt nach 20 Minuten auf der Seite, macht dabei vergebliche Versuche sich aufzurichten. Nach 30 Minuten liegt es schlaff auf der Seite, Kornealreflex vorhanden. Nach 1 Stunde 45 Minuten versucht es wieder, sich aufzusetzen. Später erholt. (=0,373 gr. pro Kilo Tier.)

Auf eine etwas grössere Dosis der 1,74 %-Lösung, nämlich 0,582 gr. Butylchloral zeigt ein Kaninchen von 1300 gr. nichts. (= 0,447 gr. pro Kilo Tier.) Dies liegt offenbar an den verschiedenen Resorptionsbedingungen, die ein solches Quantum Flüssigkeit (wegen der Schwerlöslichkeit des Präparates) im Organismus bei subkutaner Injektion vorfindet.

Die folgenden Dosen werden daher in Gummischleim verrührt subkutan gegeben.

Ein Kaninchen von 1500 gr. liegt nach 0,8 gr., nach 38 Minuten auf der Seite, kann den Kopf noch erheben, nach einer Stunde hat es sich erholt. (= 0,5333 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 1 gr. fällt ein Kaninchen, 1650 gr. schwer, nach 18 Minuten auf die Seite, nach 1 Stunde liegt es schlaff da, der Kornealreflex ist erhalten. Nach 2 Stunden hat es sich aufgesetzt, fällt aber beim Laufen noch auf die Seite. (= 0,6060 gr. pro Kilo Tier.)

Eine grössere Dosis von 1,0 gr, bei einem Kaninchen von 1450 gr. lässt weniger ausgeprägte Erscheinungen auftreten. Nach 30 Minuten fällt das Tier beim Laufen hin. (= 0,69 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2550 gr. erhält 5,0 gr. in Gummischleim subkutan. Nach 14 Minuten taumelt es stark, nach 45 Minuten liegt es auf der Seite, dabei bleibt der

Kornealreflex erhalten. Am nächsten Tage versucht es sich aufzurichten, aber dies gelingt ihm noch nicht. Am 2. Tage darauf setzt es sich wieder auf. (= 2,0 gr. pro Kilo Tier.) Am 2. Tage gestorben. Sepsis.

Es lässt sich also eine intensive Wirkung nicht erzielen, dagegen durch Steigerung der Dosis eine Verlängerung erreichen.

Dasselbe zeigt sich am Hund : Auf 0,5 gr. in Gummischleim zeigt ein Hund von 6300 gr. nach 1 Stunde Schläfrigkeit, doch ist er bald darauf wieder munter. (= 0,079 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7000 gr. zeigte auf subkutane Darreichnng von 2 gr. in Gummischleim nichts (= 0,285 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2700 gr. wurde ans Kymographion gelegt und der Blutdruck und Puls durch den Schwimmer eines Quecksilbermanometers aufgezeichnet, das mit einer Karotis-Kanüle in Verbindung stand, die Atmung markierte eine Marey'sche Trommel in Verbindung mit einer Trachealkanüle.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
9 h. 32'	— 15	80	22	150	+	
9 h. 42'	— 5	92	23	80	+	
9 h. 47'	0	77	25	115	+	Subkutane Injektion von 5,0 gr. in Gummischleim.
9 h. 56'	9	78	23	65	+	
10 h. 25'	38	72	25	55	+	
10 h. 45'	58	66	25	60	+	
11 h. 00'	1 Std. 13'	66	25	50	+	
11 h. 50'	2 Std. 3'	43	21	68	+	
12 h. 20'	33	40	22	75	+	
12 h. 25'	38	40	22	70	+	
12 h. 32'	45	44	21	66	+	
12 h. 52'	3 Std. 5'	38	22	60	+	
1 h. 10'	23	44	24	50	+	
1 h. 12'	25	44	24	65	+	

Vergleichen wir nun die Wirkungen der verschiedenen Stoffe, so zeigen sie bei einer gewissen Gleichartigkeit der Wirkungsweise doch grosse Unterschiede, Unterschiede hinsichtlich der Intensität der Einwirkung, der Dauer und der Grösse des Gabengebietes, in dem sie ihre Wirkung entfalten, von gerade auftretenden Erscheinungen bis zur tötlichen Giftwirkung.

Die *hypnotische Wirkung* sehen wir bei Chloralhydrat erst ziemlich spät

einsetzen, dann aber bald in *Narkose* übergehen, d. h. dem erweckbaren Schlaf ist das Erlöschen der Reflexe gefolgt. Als Zeichen der eingetretenen Narkose gilt das Fehlen des Kornealreflexes. Diese Verstärkung der Wirkung vom Schlaf zur Narkose sehen wir nun durchaus nicht bei allen Stoffen. So tritt nach *Azetonchloroform* schon nach geringer Gabe Schlaf ein, aber durch Vergrösserung der Dosen lässt sich eine Narkose nicht erreichen, die Wirkung wird nur verlängert, auch am folgenden Tage liegt das Kaninchen noch auf der Seite, aber der Kornealreflex ist die ganze Zeit hindurch erhalten geblieben. Beim *Cloran* ist, wohl auch wegen seiner schweren Löslichkeit und der dadurch bedingten langsamen Resorption, auch bei steigender Dosis nur reine Hypnose zu sehen, Schlafbedürfnis und Müdigkeit stellen sich ein, ohne dass es zur Narkose kommt, diese ist erst durch das Vielfache der hypnotischen Gabe zu erreichen. Dieses Verhältnis, das sich schon am Kaninchen zeigt, tritt am Hunde noch deutlicher hervor Durch Steigerung der Gabengrösse auf das 10 fache der eben wirksamen Dosis tritt ein langdauernder Schlaf von grosser Tiefe ein, das Tier ist erst durch langdauernde Reize zu erwecken, dann aber zeigt es sich verhältnismässig normal, es läuft herum u. s. w. Man sieht eine eigentliche Narkose auch später nicht einsetzen. Ist der Hund einmal erwacht, zeigt sich zwar noch eine ausgesprochene Müdigkeit, aber zum Erlöschen der Reflexe kommt es nicht. Ebenso sehen wir beim *Dormiol* den Schlaf verhältnismässig rasch einsetzen, aber erst bei sehr viel grösseren Gaben tritt Narkose ein. Auch beim *Isopral* waltet, wenigstens bei Hunden, die hypnotische Wirkung vor, während beim Kaninchen auch mit dem festen Schlaf zugleich Anaesthesie einsetzt. Mit *Butylchloral* ist eine Narkose überhaupt nicht zu erreichen, trotzdem schon sehr kleine Gaben Müdigkeit hervorrufen.

Der *Blutdruck* wird durch alle diese Mittel herabgesetzt; ein Vergleich ist deshalb schwer, weil eben der Eintritt eines bestimmten Symptoms, z. B. das Fehlen des Kornealreflexes wohl ein Mass für die Tiefe der Narkose ist, aber diese Tiefe kann einmal bei grossen Dosen oder schneller Einbringung in den Körper bei einem anderen Stand des Blutdruckes erreicht werden als nach kleinen Dosen; dieser Unterschied in der Intensität der Einwirkung auf verschiedene Organe, Zentren u. s. w. zeigt sich ja schon als häufige Erfahrung bei vielen unserer Arzneimitteln; je nachdem grosse Gaben auf einmal oder fortgesetzt kleine Dosen zur Wirkung gelangen, tritt die eine oder die andere Wirkung des Stoffes in den Vordergrund. Wieviel mehr erst, wenn Mittel zum Vergleich gelangen, deren physikalisches Verhalten eine ganz verschiedene Resorption bedingt.

Bei einigen dieser Substanzen fällt nun noch das Kriterium des fehlenden Kornealreflexes, resp. der Zeitpunkt des Schwindens fort, sodass man eben die Zahlenwerte nicht in Beziehung setzen kann.

Eine gleichmässige Erniedrigung der *Atemfrequenz* hat sich bei allen diesen Stoffen als zweite allgemeine Beeinflussung der Körperfunktionen gezeigt, ebenso allgemein wie die Blutdrucksenkung, aber bei weitem geringerer Art.

Ebenso ist die Herabsetzung der *Pulsfrequenz* bei allen diesen Körpern konstant, aber an sich recht unbedeutend.

Die *lokal- anaesthesierende Wirkung* macht sich bei Chloralhydrat erst in stärkeren Konzentrationen geltend, während gleichzeitig starke Reizung des Gewebes auftritt. Das *Azetonchloroform* ruft, in Substanz ins Kaninchenauge gepulvert, eine Anaesthesie von 1 Stunde hervor, ein *n*/10-Lösung ist ohne Erfolg, während die 2 %-Lösung noch wirksam ist. Stärkere örtliche *Reizung* dagegen sehen wir wieder nach *Cloran* in Substanz, die mit Anaesthesie vergesellschaftet ist. Das Gleiche zeigt sich nach *Dormiol* in 50 %-Lösung, während Isopral in 0,6 %-Lösung Anaesthesie und Reizung der Konjunctiva hervorruft. Das *Butylchoral* macht, in Substanz ins Auge gebracht, eine Anaesthesie von mehreren Stunden.

Um eine Uebersicht über die einzelnen Zahlen zu ermöglichen, habe ich dieselben in eine Tabelle geordnet. Als Dosis efficans ist dabei die Gabe angegeben, welche grade Erscheinungen am Kaninchen hervorrief. Als Zeichen der eingetretenen Narkose diente das Fehlen des Kornealreflexes.

Substanz	Chloralhydrat	Azeton-chloroform	Chloran	Dormiol	Isopral (1)	Butylchloral
Mol.-Gew.	164	176	322	234	162	134
Teilungs-koeffizient	0,22	14,78	1,07	0,515	9,59	2,25
Schwellenwert	0,0333	0,000009	0,00125	0,02307	0,00140	0,002
Dos. eff. Kaninchen	> 0,33	0,21	0,081-0 12	0,4-0,5	0,2	0,171-2,0 (!)
Dos. let. Kaninchen	0,55	0,325	0,3	zirka 1,0	0,9	—
Dos. eff. Hund	0,07 (?)	0,305	0,116-0,166	0,359	0,093	0,079 (?)
Narkose Kaninchen	< 0,55	—	0,2	0,6177	0,5	—
Narkose Hund		—	1,0 (?)	0,631	0,25	—

Ausser den Zahlen für die Teilungskoëffizienten und die Schwellen-

(1) Nach Impens l. c.

werte, welch' letztere in Bruchteilen der Normallösung angegeben sind, beziehen sich alle Dosen auf gr. pro Kilo Körpergewicht. In einem Vergleich aber können diese gr.-Dosen deshalb nicht dienen, weil die Stoffe ja in der Gewichtseinheit nicht gleich viel chemische Individuen aufweisen. Das tritt besonders bei den Additionsprodukten hervor. Nur beim Vergleich der Schwellenwerte können wir Schlüsse ziehen, da diese in Normallösungen ausgedrückt sind. Immerhin wird die Frage offen bleiben, ob der zusammengesetzte Körper als solcher wirkt oder durch Zerfall in seine Teile. Eine Rechnung wird dabei nicht zum Ziele führen, da man ja nicht wissen kann, zu wieviel Prozent dieser Zerfall, wenn überhaupt, stattfindet und dann der wirksame Körper eine geringere Affinität zu dem Orte der Wirksamkeit haben kann als der schwach wirkende Bestandteil, daher seine Wirkung abgeschwächt wird. Findet aber kein Zerfall statt, so weiss man noch weniger die Wirkung im voraus zu bestimmen, da gerade die « haptophore » Gruppe bei der Kombination besetzt sein kann und dann natürlich die Wirkung geradeso ausbleibt, als sei die « toxophore » Gruppe mit Beschlag belegt. Um aber die Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe mit einander vergleichen zu können, muss man die gr.-Dosen pro Kilogramm Tier auf c.c. der Normallösung des jeweiligen Stoffes umrechnen oder in sonst einer Weise auf das Molekulargewicht beziehen; wir erhalten dann folgende Dosen :

c.c. *n*-Lösung	Chloralhydrat	Azeton-chloroform	Chloran	Dormiol	Isopral	Butylchloral
Dos. eff. Kaninchen	2,17	[1,21]	0,37	2,22	1,23	[0,88]
Narkose Kaninchen	3,05	[1,70]	0,62	2 37	3,08	—
Dosenbreite zwischen beiden	1,40	[1,40]	1.67	1,06	2,43	—

Vergleichen wir nun die Teilungskoëffizienten mit den Schwellenwerten, so zeigt sich nicht umgekehrte Proportionalität, wie sich vielleicht von vornherein erwarten liess; dies liegt einerseits an der chemischen Verschiedenheit von Hirnfett und Olivenöl, mit welchem wir uns ja nur ein annäherndes Bild von der Löslichkeit in den Cholesterinfetten machen wollen. Aber im allgemeinen sehen wir beim Vergleich dieser beiden Werte, dass ein hoher Teilungskoëffizient einem niedrigen Schwellenwert entspricht. Andererseits kommen hier wohl noch Verhältnisse in Betracht, wie sie aus der Arbeit von Impens hervorgehen; wir sehen daraus, wie verschieden bei verschiedenen Tieren sich die Gabenbreite zeigt, analog

den Toxizitätsquotienten. Die « individuellen » Unterschiede der einzelnen Tiere sind gewissermassen bei verschiedenen Tierspecies vergrössert. Während beim Kaninchen z. B. für das Cloran der Quotient narkotische Dosis durch schlafmachende 1,67 und tötliche durch narkotische 1,36 starb ein Hund trotz Injektion des 10 fachen der Dosis efficans nicht.

Diese Verhältnisse sind aber für die praktische Anwendung sehr wichtig. Das Isopral hat einen weiten Spielraum seiner Gabengrösse im Tierversuch gezeigt und es scheint eine prompte Wirkung bei geringer Gefährlichkeit auch beim Menschen zu besitzen. Das Dormiol kann im Tierversuch nicht in so verschiedenen Dosen gereicht werden, ohne dass die Grenze der Ungefährlichkeit überschritten wird, und doch hat es sich nach Angabe der Kliniker bewährt; freilich lassen sich ja die Dosen bei diesen wasserlöslichen Präparaten genauer bestimmen, als beim unlöslichen Cloran, das zwar etwas grössere Gabenbreite aufweist, aber die des Isopral nicht erreicht. Aber ebenso wie sich die Dosierung bei unlöslichen Präparaten nicht genau bestimmen lässt, bewirkt der langsame Abbau dieser Stoffe nicht plötzlich einsetzende bedrohliche Erscheinungen, die Wirkung grösserer Dosen zeigt sich mehr als Verlängerung der Einwirkung wie als Verstärkung. Und in diesem Unterschiede ist auch eine Indikation für die Anwendung derartiger Stoffe gegeben. Will man schnell Schlaf erzeugen, so wird man, um im einzelnen Falle diesen herbeizuführen, ein leicht lösliches, prompt wirkendes Schlafmittel geben; handelt es sich aber darum, bei essentieller Schlaflosigkeit dem Patienten wieder das Gefühl schlafen zu können, zu verschaffen, so wird man das langsam einsetzende Gefühl der Müdigkeit erstreben, das allmählich in Schlaf übergeht. Hier ist die Kategorie der schwer löslichen Mittel am Platze. Auf diesen Unterschied machte Homburger (1) aufmerksam, und er fügte hinzu, dass auch die Art der Schlafstörung für die Wahl des Mittels ausschlaggebend ist, z. B. ein promptes bei schlechtem Einschlafenkönnen, ein spät wirkendes bei zu frühem Erwachen. Als Vertreter der ersten Kategorie können wir das Isopral hinstellen, als Vertreter der zweiten vielleicht das, am Menschen noch nicht geprüfte, Cloran. Es entspricht den Anforderungen an ein Mittel der zweiten Art, und nach den Tierversuchen lässt sich erwarten, dass es auch am Menschen in dieser Richtung wirksam sei. Herr Dr Bahrmann hatte die Liebenswürdigkeit mit Erlaubnis des Herrn Geheimrat Professor Binswanger in der hiesigen psychiatrischen Klinik

---

(1) Homburger : *Ueber Bedingungen und Grenzen der Wirksamkeit schwerlöslicher Hypnotika etc*, Therapie der Gegenwart, Juli 1904.

die Art der Schlafwirkung des Clorans zu beobachten. Es zeigte sich in Uebereinstimmung mit dem Tierversuch seine schlafmachende Wirkung über lange Zeit ausgedehnt, die meisten Patienten waren am nächsten Morgen noch müde. Die nähere Indikationsstellung dürfte Sache der Kliniker sein.

Zum Schluss erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor KIONKA, für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Jena, Oktober 1904.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie
de l'Université de Gand.

33. Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale[1]

par

J. F. Heymans.

Croyant me trouver dans certaines conditions favorables pour aborder avec fruit l'étude expérimentale de la tuberculose, j'ai, depuis sept ans, consacré à ces recherches le meilleur de mon temps. Comme je dispose déjà d'un nombre considérable d'expériences, instituées principalement en vue de saisir le mécanisme de la guérison de cette maladie, je pense pouvoir exprimer une opinion ferme sur diverses questions d'ordre général, qui, sans être absolument neuves, sont pourtant loin d'être envisagées de même par tout le monde. Qu'on veuille bien me permettre de ne faire ici ni historique, ni exposé détaillé de mes protocoles, ni discussion des données contradictoires, car je voudrais simplement formuler quelques-unes des conclusions qui se dégagent de l'ensemble de mes expériences. Celles-ci ont porté sur plus de 1000 lapins, sur 5 – 600 cobayes, sur quelques dizaines de chiens et sur une centaine de sujets bovins. Toutefois, sauf mention spéciale, mes conclusions s'appuient uniquement sur les résultats des expériences faites sur le lapin.

Nous avons inoculé cet animal en tout avec une dizaine de souches différentes de tuberculose humaine (cultures isolées ou inoculations directes et passages successifs). Une première question fondamentale est la suivante :

(1) Communication faite à l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 25 juin 1904.

Peut-on, en inoculant une même dose d'une même culture, déterminer chez le lapin un état tuberculeux évoluant d'après le même type? A de nombreux lots de lapins (5 à 20 sujets), d'ordinaire aussi semblables que possible, nous avons injecté à la suite la même dose de bacilles, et toujours nous avons constaté que d'aucuns succombaient déjà après quatre à huit semaines, d'autres après quatre à huit mois, quelques-uns vivaient encore après un an et demi à deux ans. Quand on répartit dans une même série de ballons de 1 litre un même bouillon glycériné et qu'on ensemence ensuite tous ces ballons avec une même culture, le développement se fera néanmoins d'une manière inégale, à moins d'avoir porté soigneusement à la surface du liquide une même grosse pellicule de bacilles très accoutumés. Dans une partie des ballons, une couche épaisse et verruqueuse, remontant à 2-3 centimètres le long de la paroi du ballon, existera déjà après quatre, six à huit semaines, tandis que d'autres ballons, ne portant à la surface après inoculation qu'une petite particule de bacilles, ne présenteront après ce laps de temps qu'un placard épais et bosselé de 2—3 centimètres. En moyenne, comme Roux le premier, je crois, l'a déjà fait remarquer, les animaux inoculés avec diverses cultures de même âge, d'une même génération, succombent d'autant plus lentement que la culture s'est développée plus rapidement, et inversement. Enfin, je rappelle le fait généralement admis qu'une même dose de bacilles de souches différentes ne détermine guère une tuberculose de même allure. Toutes choses égales d'ailleurs, les animaux soumis à une ration fixe, mais amplement suffisante pour un animal non tuberculeux, meurent plus vite que ceux n'étant jamais sans nourriture (1). Le terrain physiologique exerce une certaine influence, mais l'évolution si différente de la tuberculose à la suite de l'injection d'une même dose chez des animaux à tous points de vue semblables, dépend principalement, croyons-nous, de la localisation accidentelle des tubercules; il en est de même des effets pathologiques que détermine une balle pénétrant profondément dans l'organisme.

L'injection de doses très massives exceptée, et encore, il n'est donc pas possible de se créer des lots successifs de lapins tuberculeux identiques, ni même de conférer, avec une unique culture à un seul lot de lapins, une tuberculose évoluant uniformément d'après le type aigu, subaigu ou chronique. Et pourtant, c'est-ce qu'il faudrait pour pouvoir étudier l'action modificatrice d'un traitement quelconque.

---

(1) Voyez L. Van den Bulcke : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1903, vol. XI, p. 142.

Les cobayes, inoculés en lots en même temps que des lapins par le même bacille, mais avec la moitié de la dose, meurent après quatre à huit semaines et parfois plus; la tuberculose évolue donc beaucoup plus rapidement chez eux, mais la durée de survie est également assez variable et non proportionnelle à la dose de bacilles injectée.

Les sujets bovins inoculés avec la même dose de bacilles bovins ne présentent pas non plus à l'abatage les mêmes lésions tuberculeuses.

Nous avons inoculé la plupart de nos lapins par injection dans la veine marginale de l'oreille, toujours à l'aide d'une seringue de 10 ou 20 centimètres cubes remplie d'une même émulsion tuberculeuse uniforme, dont 1/2 ou 1 centimètre cube était injecté successivement à main levée à chaque animal. Cette injection intraveineuse, convenablement faite, ne provoque jamais de tuberculose à l'endroit d'injection. Chez les animaux qu'on sacrifie après quinze jours à deux mois, on ne constate, à de rares exceptions près, qu'une tuberculose miliaire du parenchyme pulmonaire, et à l'autopsie des animaux morts ou tués endéans les quatre à six mois, on ne trouve non plus, dans la majorité des cas, qu'une tuberculose pulmonaire plus ou moins avancée. Après injection intraveineuse auriculaire d'une émulsion de bacilles tuberculeux (culture pure ou organe bacillifère broyé), il n'apparaît donc d'abord qu'une tuberculose pulmonaire, et nous devons admettre en général que tous les bacilles qui tuberculisent sont arrêtés au niveau de ce premier réseau capillaire qu'ils rencontrent.

Cette tuberculose pulmonaire peut progresser, se généraliser et déterminer la mort; inutile d'insister sur cette évolution tant de fois décrite. Mais cette tuberculose peut aussi s'arrêter, rétrograder et disparaître; tout en n'étant pas encore complètement fixé sur les diverses phases de cette guérison, nous pouvons du moins en décrire les grandes lignes. Après inoculation intraveineuse, tout le parenchyme pulmonaire est bientôt parsemé uniformément d'un pointillé rouge, puis de tubercules gris, dont les uns rétrogradent très tôt, dont les autres se développent entretemps, deviennent blancs et forment ultérieurement des abcès plus ou moins volumineux. Même les abcès tuberculeux, de 1—2 centimètres de diamètre, peuvent encore se guérir par résorption du pus et par organisation scléreuse du foyer nécrosé. Les tubercules et aussi les petits abcès tuberculeux ont disparu après quelques mois sans laisser aucune trace. Par contre, autour des grands foyers tuberculeux en régression se forme une zone pulmonaire emphysémateuse qui peut seule persister après disparition complète du processus tuberculeux; d'autres fois, la formation sclérogène se rétracte et difforme le poumon; on constate alors à l'autopsie toutes

sortes de formes cicatricielles rappelant celles du foyer tuberculeux préexistant. Les figures 1 à 7 reproduisent quelques types de ces lésions pulmonaires.

Chez les lapins, dont le poids augmente et qu'on tue quatre à six mois après l'inoculation, on constate d'ordinaire que les lésions tuberculeuses ne sont plus réparties uniformément dans le poumon, mais qu'elles sont surtout manifestes dans les parties excentriques au hile, aux bords supérieur et inférieur, à la base, mais le plus souvent au sommet; bref, c'est à la surface et aux bords des poumons que la tuberculose se développe le plus et disparaît en dernier lieu ; en même temps que le travail de résorption et de sclérose, il y a une sorte de travail d'élimination périphérique. Alors que tout le reste du parenchyme pulmonaire est redevenu normal, on trouve des résidus purulents, des scléroses au sommet et au bord pulmonaires. Les poumons des lapins qui ont survécu à l'injection intraveineuse pendant un à deux ans peuvent, à l'autopsie, ne plus se distinguer d'un poumon normal, alors qu'ils ont été atteints à la suite de l'injection intraveineuse d'une tuberculose miliaire généralisée.

Mais de ce que la tuberculose pulmonaire rétrograde et guérit, il ne résulte pas nécessairement, loin de là, que l'animal échappe à la mort par tuberculose. Par suite de conditions expérimentales spéciales dans lesquelles je me suis placé, j'ai eu l'occasion d'observer très souvent que pendant la régression de la tuberculose pulmonaire, il apparaît une tuberculose localisée mais progressive dans un autre organe, voisin ou éloigné.

Considérons par exemple un tubercule situé superficiellement dans le poumon qui se résorbe et s'élimine peu à peu, qui arrive ainsi dans la plèvre pulmonaire qu'il soulève : en face de lui, sur la plèvre costale, peut naître alors un tubercule qui grandit pendant que le processus tuberculeux pulmonaire disparaît. En un mot, la tuberculose pulmonaire, en s'éliminant par la superficie pulmonaire pendant sa guérison, peut inoculer par contact la tuberculose à la plèvre costale et pulmonaire; la tuberculose pleurale peut ainsi exister après guérison de la tuberculose du parenchyme pulmonaire. D'après nos observations, déjà assez nombreuses, c'est là également l'origine habituelle de la tuberculose pleurale, si fréquente, chez le bœuf.

D'autres fois, six mois à deux ans après l'injection intraveineuse, un lapin, dont le poids avait augmenté et qui jusque-là était très élevé, dépérit peu à peu et de plus en plus; on peut constater alors, soit du vivant déjà, une tuberculose articulaire, testiculaire ou iridienne, soit à l'autopsie, une tuberculose du rein (que l'albuminurie préexistante permettait de soup-

çonner), du foie, des organes génitaux internes, de la rate, de la capsule surrénale, etc.

Bref, chez les animaux dont la tuberculose pulmonaire est guérie ou en voie de guérison peut exister ou apparaître l'une ou l'autre forme de tuberculose extrapulmonaire, périphérique, dont l'abcès tuberculeux périarticulaire a été observé le plus fréquemment chez nos animaux.

C'est là une véritable tuberculose par métastase et d'origine hémato-gène : les bacilles du tubercule pulmonaire en guérison ont pénétré de nouveau dans les vaisseaux capillaires et de là, entraînés par le sang artériel à travers le cœur gauche, ont été lancés dans la grande circulation, s'arrêtant de nouveau, au hasard de la distribution sanguine, au niveau d'un réseau capillaire de la grande circulation. Une telle métastase se produisant pendant la période de régression, donc pendant le stade d'une certaine immunité antituberculeuse, il en résulte les multiples formes de tuberculose torpide, externe ou interne.

Chez une dizaine de lapins inoculés par voie intraveineuse, nous avons vu apparaître une tuberculose miliaire de l'iris, non pas quelques jours ou semaines après l'injection, mais des mois, jusqu'à un an et demi après l'inoculation, ce qui prouve péremptoirement que cette tuberculose iridienne, comme aussi celle des autres organes périphériques, n'est pas primaire, mais secondaire, métastatique; cette tuberculose iridienne peut guérir à son tour.

Après inoculation intrapéritonéale qui fut faite, d'ordinaire en même temps que l'injection intraveineuse, à un second lot de lapins comme aussi à un lot de cobayes, il se déclare d'abord chez le lapin une tuberculose de la séreuse péritonéale, spécialement de la partie épiploïque, ensuite du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques abdominaux. Cette tuberculose péritonéale, tout comme la tuberculose pulmonaire, peut certainement rétrograder et devenir en quelque sorte latente. Un à deux ans après l'inoculation intrapéritonéale, nous avons encore trouvé dans l'épiploon du lapin, alors que tous les cobayes étaient morts depuis très longtemps par tuberculose généralisée, des points grisâtres, à peine visibles, dont on soupçonnerait à peine la nature si l'on n'était pas prévenu, mais qui étaient de véritables tubercules encapsulés, dont le contenu nécrosé était littérale ment farci de bacilles encore parfaitement virulents pour le cobaye.

Mais lors même que la tuberculose intra-abdominale rétrograde, il peut apparaître une tuberculose pulmonaire consécutive; celle-ci peut devenir mortelle, mais aussi, à son tour, comme la tuberculose pulmonaire primi-tive, rétrograder et en même temps être suivie d'une tuberculose d'organe

périphérique. De sorte que chez un lapin inoculé par voie intrapéritonéale et mourant après de nombreux mois, apparemment au moins par une sorte de tumeur blanche, on trouve à l'autopsie des viscères abdominaux avec quelques traces de tuberculose seulement, un poumon plus ou moins parfaitement cicatrisé, et cela à côté d'un ou plusieurs abcès périarticulaires volumineux, à pus crémeux et bacillifère.

Des lapins inoculés par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, après avoir pendant des mois jusqu'à deux ans et plus présenté un état très florissant et un embonpoint très considérable, peuvent se cachectiser peu à peu et présenter, à la mort, à peine des lésions tuberculeuses, mais par contre un foie très volumineux et à coloration anormale, une rate parfois énorme, le gros rein blanc, bref l'intoxication tuberculeuse chronique déjà décrite par GRANCHER. De même, le lapin atteint de tuberculose métastatique dans les organes périphériques meurt généralement dans la cachexie.

Enfin de rares lapins, qui ont été dûment tuberculeux, peuvent vivre ensuite en parfaite santé, mais — est-ce la vie de laboratoire? — moins longtemps que les lapins n'ayant pas été tuberculeux; ils meurent souvent par une maladie intercurrente que provisoirement nous ne pouvons qualifier de tuberculeuse. En résumé, chez le lapin, la tuberculose inoculée en un endroit peut évidemment se généraliser rapidement et déterminer la mort à bref délai. Mais elle peut aussi disparaître à l'endroit de sa première localisation, apparaître directement ou indirectement (par la voie lymphatique) dans un organe dont le réseau capillaire est en aval de celui du premier; guérir encore en ce deuxième organe et aller s'implanter dans un troisième. Si les cellules vivantes du tubercule emprisonnent suffisamment les bacilles, la généralisation tuberculeuse ne se produit pas; mais pendant le stade de résorption et d'organisation du centre nécrosé, la néo-vascularisation de ce centre paraît s'accompagner de la pénétration dans les capillaires de bacilles encore vivants et virulents, qui, entraînés par le sang, vont former des tubercules nouveaux dans d'autres organes.

Le bacille tuberculeux occupe certainement une place à part parmi les microbes pathogènes : il sécrète très peu de poison à action générale, car des lapins et surtout des bœufs, porteurs de très nombreux tubercules très bacillifères, peuvent jouir d'un état général excellent et être très gras. L'action locale des produits de sécrétions du bacille est également minime et lente : la nécrose du centre du tubercule progresse peu, s'arrête souvent et peut rétrograder, alors même que les bacilles sont vivants, qu'il n'existe pas d'immunité générale notable, mais davantage une certaine immunité histologique, locale et périituberculeuse. Enfin des cellules qui ont pha-

gocyté des bacilles peuvent continuer à vivre, alors même que les bacilles se multiplient en leur protoplasme. En un mot, le bacille tuberculeux est surtout un parasite intra- ou extracellulaire, qui est très réfractaire à l'action toxique des humeurs intra- ou extracellulaires de l'organisme, mais qui ne tue guère par empoisonnement.

Les conclusions qui précèdent ne doivent être généralisées et surtout appliquées à l'homme qu'avec une extrême prudence et sous réserve d'un contrôle direct. Pendant vingt ans, les données résultant d'inoculations tuberculeuses chez les animaux de laboratoire ont été étendues comme telles à la tuberculose humaine et aussi bovine; comme le cobaye servait de sujet d'expérience dans la majorité des cas et que cet animal présente une sensibilité spéciale vis-à-vis de tous les bacilles acido-résistants, on peut affirmer que l'expérimentation sur le cobaye a introduit en pathologie humaine, sur la virulence, le mode d'infection et d'évolution tuberculeuse, tant d'opinions erronées qu'il faudra au moins vingt ans pour les extirper et établir dans le corps médical une doctrine saine.

Ces réserves faites, je ne puis pourtant m'empêcher d'avouer que diverses manifestations tuberculeuses chez l'homme me deviennent beaucoup plus compréhensibles à la lumière de mes expériences chez le lapin et en partie chez le bœuf. Ainsi, la prédilection de la tuberculose pour le sommet du poumon résulterait de ce que les tubercules disparaissent, voire même ne se développent guère dans les autres parties du parenchyme pulmonaire. La tuberculose pulmonaire en s'éliminant par la superficie du poumon pourrait occasionner la pleurésie tuberculeuse, comme d'autre part les bacilles résorbés par les capillaires sanguins dans un tubercule pulmonaire en régression pourraient aller dans un organe de la grande circulation déterminer une tuberculose périphérique (des os, des séreuses, peut-être même de la peau, etc.). Par contre, la résorption de bacilles par les voies lymphatiques propage, après passage à travers le cœur, la tuberculose à de nouvelles parties du poumon.

Le bacille tuberculeux pénètre dans le corps presque toujours par les muqueuses. Dans différents cas d'autopsie chez le bœuf, nous avons rencontré des tubercules intestinaux à tous les stades de résorption, tendant à s'éliminer en même temps, comme tout corps étranger, soit à l'intérieur de l'intestin à travers la muqueuse intestinale, soit dans la cavité péritonéale à travers la séreuse péritonéale : dans ce dernier cas, il peut se produire une tuberculose péritonéale localisée ou généralisée. De même, la tuberculose des ganglions mésentériques, consécutive à l'infection intestinale, peut être sur le point de disparaître alors qu'entretemps est

apparue la tuberculose du parenchyme pulmonaire, sans doute par résorption des bacilles dans les tubercules abdominaux.

D'autres fois, l'infection tuberculeuse chez le bœuf paraît s'être faite manifestement par la muqueuse respiratoire supérieure; les ganglions rétropharyngiens, puis les médiastinaux et bronchiques sont fortement atteints. A la tuberculose de ces ganglions qui progresse ou rétrograde, succède habituellement la tuberculose pulmonaire, les bacilles y étant amenés avec le sang de l'artère pulmonaire. En un mot, l'infection du parenchyme pulmonaire se ferait presque toujours par des bacilles y apportés avec le sang veineux; d'après tout ce que j'ai vu et lu jusqu'ici, les bacilles suspendus dans l'air et inhalés infectent peut-être assez souvent la muqueuse des premières voies, mais très rarement, sinon jamais, directement le parenchyme pulmonaire.

Seulement ces modes d'infection fussent-ils absolument établis chez le bœuf, encore ne faudrait-il pas les admettre sans réserve pour l'homme. Actuellement, il est dûment démontré que le bacille tuberculeux humain inoculé sous la peau du bœuf peut donner la tuberculose, et nous devons admettre provisoirement que le bacille bovin inoculé de même à l'homme en ferait au moins autant. Mais la question de fait à résoudre est celle de savoir par quels bacilles l'homme s'infecte en se nourissant ou en respirant, et éventuellement dans quelle proportion? Cette question ne tardera point, espérons-le, à recevoir une solution suffisamment complète pour pouvoir instituer une prophylaxie appropriée. Ce qui s'impose à toute évidence dès maintenant, c'est de rendre immédiatement inoffensifs les bacilles éliminés par l'homme, comme aussi de faire disparaître à tout prix la tuberculose ouverte chez le bœuf, en particulier la tuberculose mammaire; la tuberculose fermée est sans danger, comme le démontre le fait que la tuberculose n'est pas endémique parmi les animaux chez lesquels elle reste fermée jusqu'à la mort, comme c'est le cas, entre autres, pour le cobaye.

EXPLICATION DES FIGURES.

Fig. I. — Lapin 28 : poumon dont surface et bords avec nombreuses cicatrices. — Le 3 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 17 à 31 (2e série). Les lapins 17 et 19 meurent les 6 et 8 mars après avoir présenté une très forte diarrhée. Les lapins 20 et 26 meurent le 20 mars; congestion diffuse des poumons avec piqueté douteux. Le lapin 25 meurt le 27 mars; poumons farcis de tubercules gris. Le lapin 24 meurt le 1er avril; tuberculose miliaire grisâtre très dense dans les deux poumons. Le lapin 31 meurt le 9 avril; tubercules gris généralisés dans les deux poumons, avec quelques très petits abcès. Le lapin 23 meurt le 7 juin; la tuberculose

pulmonaire paraît manifestement en régression par rapport aux précédents. Chez le lapin 30, on observe, pour la première fois, un iritis tuberculeux gauche le 10 juillet; il meurt le 4 octobre; poumons absolument farcis d'abcès et de cicatrices, emphysème considérable en certains endroits. Le lapin 29 présente des phénomènes paralytiques depuis septembre; il apparaît également un iritis tuberculeux double; mort le 12 octobre; poumons presque complètement abcédés, également tuberculose abdominale. Le lapin 18 meurt le 21 octobre, il présentait, outre la tuberculose pulmonaire, une tuberculose des iris et des reins, avec foie altéré. Le lapin 28 succombe le 23 décembre; les poumons sont parsemés de cicatrices linéaires et de taches, voyez figure 1; le long de la colonne vertébrale, à gauche, dans la gouttière, un abcès long de 1 $^{1}/_{2}$ à 2 centimètres. Le lapin 22 meurt le 19 janvier 1903; nombreux abcès pulmonaires. Le lapin 21 vit encore en ce moment.

Fig. 2. — Lapin 390 : *a)* abcès tuberculeux sessile, mais bien délimité du parenchyme pulmonaire subjacent. — Le 3 février 1902, injection intraveineuse aux lapins 389—392. Le lapin 389 meurt le 1er avril; nombreux petits abcès dans les deux poumons. Le lapin 390 meurt le 28 novembre; poumons, voyez figure 2; seulement trois petits abcès à la surface des poumons, qui sont normaux pour le reste. Le lapin 392 meurt le 22 décembre; poumons avec nombreuses cicatrices, mais pas d'abcès. Le lapin 391 meurt le 28 mars 1903; poumons avec diverses cicatrices, spécialement au sommet.

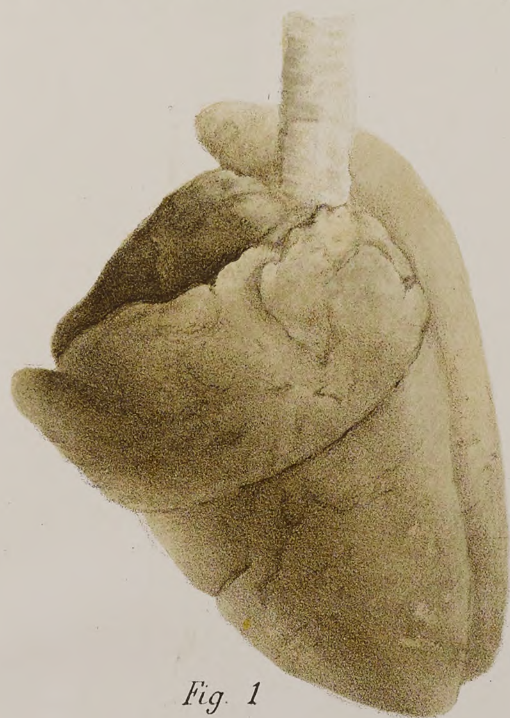
Fig. 3. — Lapin 311 : *a)* une cicatrice conjonctive sur le bord supérieur du poumon droit; *b)* sommet antérieur du poumon gauche, échancré, et restes de plusieurs abcès tuberculeux en régression. — Le 18 mai 1901, injection intraveineuse aux lapins 309 à 311. Le lapin 310 meurt le 15 septembre; épanchement pleural, pas de tuberculose pulmonaire manifeste. Le lapin 311 est tué le 2 août 1902; poumons, voyez figure 3. Le lapin 309 est tué le 16 janvier 1903; abcès fluctuant à la patte antérieure; foie légèrement jaunâtre; poumons très altérés.

Fig. 4. — Lapin 51 : *a)* abcès sclérosés à différents stades de la régression, au sommet; *b)* abcès sclérosé allongé sur le bord antérieur du poumon. Le poumon gauche présente des lésions tuberculeuses en tout semblables. — Le 28 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 47 à 56 (2e série). Les lapins 47, 49, 50 et 54 meurent du 11 au 23 avril; poumons avec altérations suspectes. Le lapin 48 meurt le 14 mai; tubercules gris diffus dans les deux poumons. Les lapins 55, 56 et 53 meurent respectivement le 13 juin, les 2 et 10 juillet; tubercules gris, en partie abcédés, dans les deux poumons. Le lapin 51 meurt le 29 octobre; poumons, voyez figure 4. Le lapin 52, parti du poids de 2,300 gr. le 28 mars 1902, pesait de 3,500 à 3,800 gr. depuis novembre 1902 jusque mars 1903, puis se cachectise de plus en plus et meurt le 11 juin 1903 avec un poids de 1,973 gr., après avoir présenté durant des semaines des phénomènes parétiques et une déviation à gauche de la tête. Poumons avec cicatrices et résidus d'abcès sur les bords.

Fig. 5. — Lapin 260 : *a)* cicatrice linéaire bifurquée du bord supérieur gauche.

FIG. 6. — Lapin 263 : *a)* rétraction cicatricielle profonde avec emphysème environnant; *b)* bord très emphysémateux; *c)* plaque cicatricelle irrégulière, bosselée au bord supérieur gauche. — Le 25 avril 1901, injection intrapéritonéale aux lapins 260 à 265. Le lapin 265 meurt le 23 mai; tuberculose miliaire grise généralisée du péritoine; quelques petits abcès dans le foie. Le lapin 264 meurt le 15 juin; tubercules dans l'épiploon, quelques-uns sur rate; foie apparemment normal; ligament suspenseur avec nombreux tubercules, quelques-uns dans le centre tendineux; les poumons paraissent normaux. Le lapin 261 meurt le 7 décembre; foyers tuberculeux de 2 à 4 millimètres, surtout dans le poumon droit; moins dans le gauche. Le lapin 262 meurt le 31 décembre; péritonite purulente due à un abcès volumineux de l'utérus gauche qui s'est ouvert dans le péritoine; poumons sans tubercules ou abcès. Le lapin 260, qui pesait 1,411 gr. le 25 avril 1901 et avait peu à peu atteint le poids de 5,000 grammes le 6 décembre 1902, est tué ce jour par le chloroforme. A l'autopsie, on ne trouve dans l'abdomen en fait de tuberculose que dans l'épiploon un abcès lenticulaire gros comme une fève, puis, disséminés, cinq à six petits nodules d'un blanc jaunâtre de 1/2 à 2 millimètres, à contours irréguliers, durs. Poumons, voyez figure 5. Le lapin 263, pesant 1.540 gr. le 25 avril 1901 et qui avait peu à peu atteint le poids de 3,900 gr. le 9 décembre, est tué par saignée ce jour; du côté de l'abdomon, dans l'épiploon et le ligament gastrohépatique, quelques petits abcès comme le lapin 260. Poumons, voyez figure 6. Les abcès épiploïques des lapins 260 et 263 sont à différents stades de régression; les plus petits sont sclérosés et calcaires; les plus gros sont constitués par une capsule peu fibreuse, mais richement vascularisée, avec couche cellulaire subjacente, qui est nécrosée vers le centre; des bacilles nombreux, bien conformés, se trouvent encore dans la partie nécrosée ainsi que dans les cellules immédiatement environnantes.

FIG. 7. — Lapin 413 : *a)* cicatrice linéaire sinueuse du sommet droit, entourée d'une zone emphysémateuse et scléreuse; *b)* taches cicatricielles; *c)* abcès tuberculeux sur le bord, différents stades de régression. — Le 3 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 413 à 417. Le lapin 415 meurt le 17 mars; congestion diffuse des poumons. Le lapin 417 meurt le 12 avril; poumons avec tuberculose grise généralisée; en quelques endroits, petit point blanc central. Le lapin 416 meurt le 16 juillet; poumon droit complètement adhérent à la plèvre costale et rempli d'abcès; poumon gauche avec quelques petits abcès. Le lapin 414 meurt le 1er décembre; quelques petits abcès seulement dans les poumons. Le lapin 413 est tué le 4 février 1903 parce que le testicule hypertrophié s'est gangrené; à l'autopsie, un abcès très volumineux multilobé de l'appareil génital s'étendait presque devant la vessie, poumons, voyez figure 7.


Fig. 1

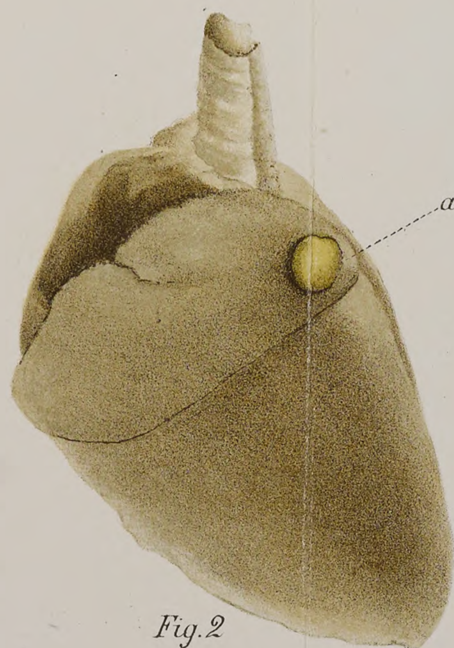


Fig. 2

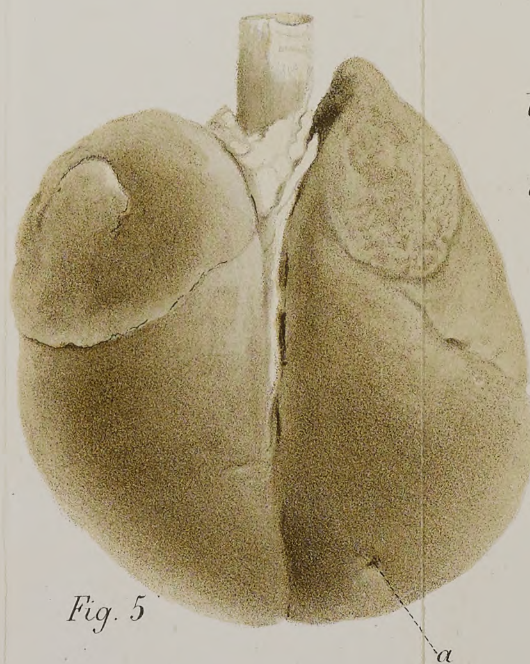


Fig. 5

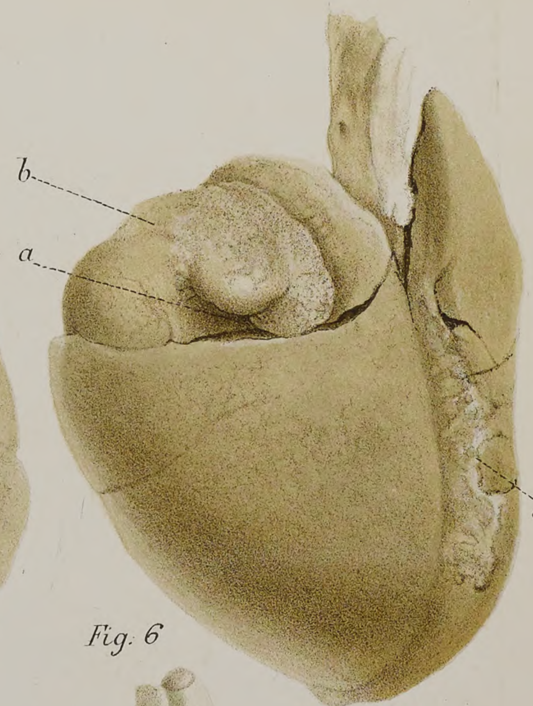


Fig. 6

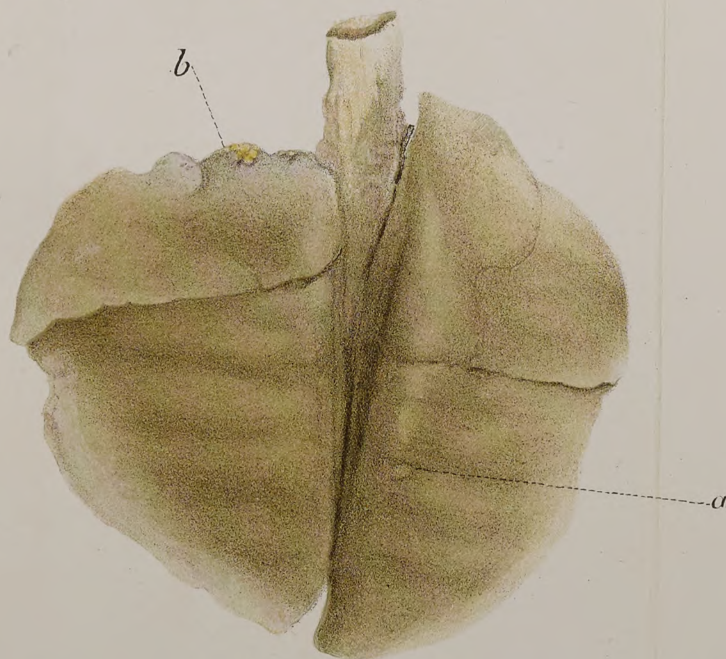


Fig. 3

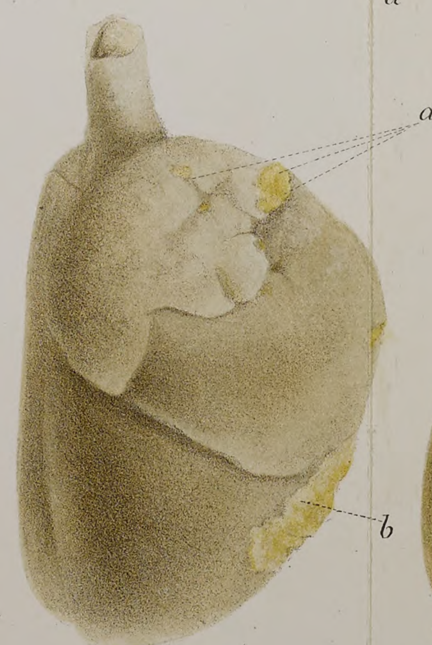


Fig. 4

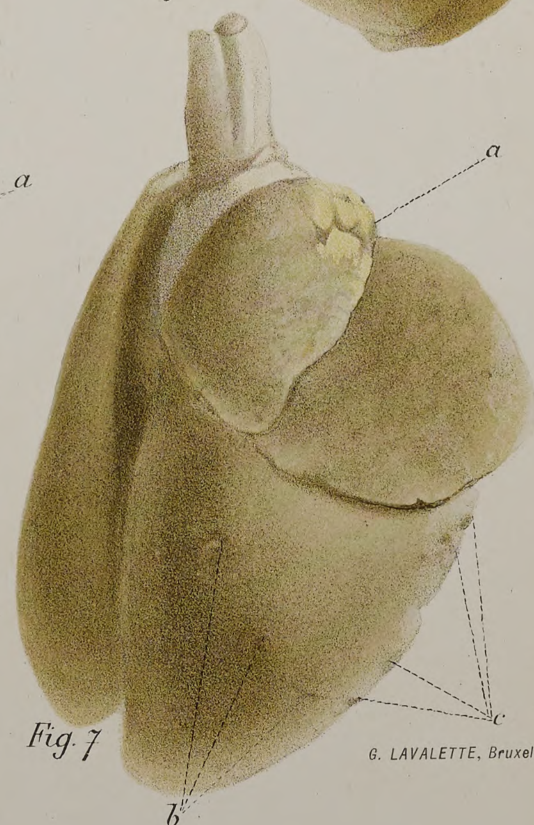


Fig. 7

L. A. LEFEVRE, del.

G. LAVALETTE, Bruxelles.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTE DER DEUTSCHEN UNIVERSITÄT PRAG.

Wirkungen einiger Papaverinderivate

VON

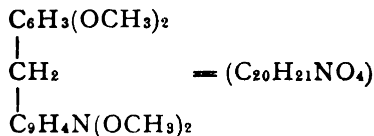
JULIUS POHL.

(hierzu eine Kurve.)

Das unendliche Arbeitsthema der Abhängigkeit physiologischer Wirkung von der Konstitution wird zu umso verlässlicheren Schlüssen führen, je grösser die Zahl der diesbezüglich untersuchten Gruppen ist. Vom Gesichtspunkt der Notwendigkeit einer Vergrösserung und Sammlung des Tatsachenmaterials veröffentliche ich nachfolgende Erfahrungen.

Der Liebenswürdigkeit Prof. G. GOLDSCHMIEDTS verdanke ich eine Reihe von in seinem Laboratorium dargestellten Derivaten des Papaverins, die einer systematischen Untersuchung unterworfen wurden.

Vorerst seien des Vergleichs wegen die Hauptwirkungen des Papaverins



selbst kurz angeführt.

Bei *Fröschen* löst es nach 1 Zentigramm allmählich eintretende zentrale motorische Lähmung nebst Absinken der Herzenergie aus; auf den quergestreiften Muskel appliziert lähmt es ihn direkt. Als Beleg hiefür:

Versuch 1-

Kl. Esculenta. Subkutan über dem rechten Oberschenkel,

9 h. 25'. 0,02 gr. Papaverin. hydrochlor.

9 h. 40′. Beim Berühren vergebliche Gehversuche mit dem linken Bein; das rechte bleibt dauernd gestreckt.

9 h. 45′. Links direkte E.E. der Oberschenkelmuskeln bei R. A. = 30 cm. deutlich; Rechts direkte E. E. bei R. A = 15 cm. ganz schwach;

10 h. 15′. Rechts direkte E. E. bei R. A. = 15 cm. ohne Erfolg.

Das blossgelegte Herz schlägt nicht, ist schlaff; auf Berührung Kontraktion; Nerv. Ischiad. rechts und links normal erregbar.

Auch am kuraresierten Tier besteht dieselbe *lokale* direkte muskellähmende Wirkung.

Die Hauptwirkungen des Papaverins am *Kaninchen* hat bereits v. SCHROEDER (1) beschrieben; ergänzend führe ich nur an, dass dieses Alkaloid wohl giftiger ist als dessen Angaben entspricht; oft schon 0,1 und bestimmt 0,2 gr. pro Kilo lösen Hypnose und Katalepsie, sowie an Pikrotoxinwirkung gemahnende Krämpfe aus. Nicht unwichtig ist ferner, dass sich das Papaverin quoad Temperaturherabsetzung genau so verhält wie andere pikrotoxinähnlich wirkende Papaveraceen- Alkaloide (Laudanin, Thebain, etc.).

Versuch 2.

Kaninchen, 1400 gr.

11 h. 17′. Rektumtemperatur 39,4°C. Dann subkutan 0,1 gr. Papaver. hydrochlor.

11 h. 40′	38,6°C.
11 h. 50′	38,1°C.
12 h.	38,0°C.
1 h.	38,7°C.
4 h.	39,9°C.

Versuch 3.

Kaninchen, 650 gr.

2 Normalmessungen ergeben je 39,2°C. Subkutan 10 h. 0,16 gr. Papav. hydrochl.

10 h. 25′. Tiefe Hypnose; Rektumtemperatur = 36,3°.

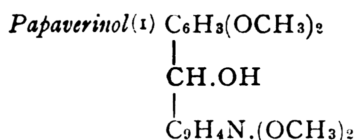
11 h.	Tiefe Narkose;	»	32,5°.
12 h.		»	28,0°.
12 h. 30′		»	27,2° (!) Laufbewegungen, Tetanus.
4 h.	Tier erholt sich.	»	33,7°.

Am anderen Tage normal.

Des später Folgenden wegen sei hervorgehoben, dass Papaverin selbst nach grossen und wiederholten Dosen *niemals* nierenreizend wirkt.

(1) Archiv für exper. Path. u. Pharm. Bd. 17.

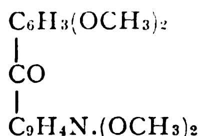
Papaverinol (1)



dieser Körper entsteht aus Papaverin durch Uebergang der CH_2-Gruppe, die den Isochinolinkern mit dem Benzolkern kuppelt, in die Alkoholgruppe CH.OH.

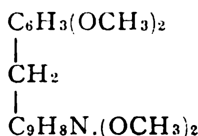
In allen Details und bei allen in Verwendung gezogenen Tierarten deckt sich das Vergiftungsbild nach Papaverinol mit dem des Papaverins.

Im *Papaveraldin* (2)



ist die CH_2-gruppe zur Ketongruppe oxydiert; leider zeigt es selbst in seinen Salzen so ungünstige Lösungsverhältnisse, dass es zu physiologischen Versuchen nicht benützt werden kann.

Das im Isochinolinkern hydrierte Papaverin, das Tetra-hydropapaverin (3)



lässt, wie schon 1886 durch von Jaksch erhoben wurde, in Mengen, die beim Papaverin sicher wirksam sind, *jeglichen* Effekt auf Nervensystem und Temperatur vermissen; hingegen beobachtete der genannte Autor Auftreten einer parenchymatösen Nephritis, was ich voll bestätigen kann. (Nach 0,09 gr., subkutan gereicht, durch 3 Tage andauernde starke Albuminurie bei einem 1350 gr schweren Kaninchen.)

Diese auffällige *Nierenwirkung* bei einem Alkaloid wird nun bemerkenswerter Weise zum *Hauptsymptom* bei einer Reihe von *quaternären Papaverinderivaten,* die als tertiäre Verbindungen keine Beziehungen zur Niere zeigten. So riefen, subkutan gegeben, 0,1 gr. *Chlormethylat des Papaverins*, 0,2 gr. *Chlormethylat des Papaveraldins*, 0,1 gr. *Chloraethylat des Papaverinols* kräftige Eiweissausscheidung, schliesslich Urämie, Tod durch

(1) Stuchlik : Sitzungsberichte der Wiener Akademie d. Wissenschaften, Bd, 99, 1900. Hier auch kurze quantitative Angaben über die von mir benützten Dosen und sonstige Einzelheiten.

(2) G. Goldschmiedt : *Untersuchungen über Papaverin*. IV Abhandl., 1886.

(3) In derselben Abhandl., p. 15.

Nierenausschaltung hervor. Bei der Sektion fand sich an den intumeszierten Nieren Stichelung, gelbliche Verfärbung des Parenchyms, punktförmige Hämorrhagien.

Am *Frosch* rufen die obigen quaternären Basen Erscheinungen wie Papaverin selbst — aber niemals eine kurareartige Wirkung und bei direkter Applikation auf den Muskel *nie* eine Abschwächung seiner Erregbarkeit hervor.

Weit bemerkenswerter als vorstehende schablonenhafte Vergiftungssymptome ist aber ein Befund, den wieder übereinstimmend *alle* untersuchten quaternären Papaverinderivate bei intravenöser Injektion zeigen und den ich deshalb, weil er allgemeines toxikologisches Interesse verdient, zum Gegenstand zahlreicher Versuche gemacht habe.

Zentigramme aller angeführten quaternären Papaverinbasen, intravenös gereicht, bedingen sofortige Atemverlangsamung, ja Atemstillstand. Verzeichnet man die Atemvolumina graphisch, so sieht man nach kurz dauernder Abflachung der Atmung *Stillstand* des Thorax in *Exspirationsstellung* eintreten. Natürlich ist ein derartiger Stillstand alsbald von Erstickungsphänomenen gefolgt und unter Vaguspulsen, Drucksenkung, Krämpfen gehen die Tiere rasch zu Grunde. War die Dosis klein gegriffen, so ist die absolute Atempause nur kurz, die Atemzüge setzen zuerst flach, dann tiefer ein, und binnen wenigen Minuten herrschen wieder normale Druck- und Zirkulationsverhältnisse.

Durch das Symptom des *exspiratorischen Atemstillstandes* gliedern sich die quaternären Papaverinbasen an die Befunde TAPPEINER's(1) und JODLBAUER's(2) bezüglich des *Chlormethylats*, des *Isoxazols*, *Pyrazols* und des *Tetramethylammoniumchlorids* an. Die experimentelle Analyse (Verhalten bei peripherem Aufträufeln der Substanz. Vorheriges Kokainisieren der Nasenschleimhaut macht das Phänomen unmöglich; die antagonistisch wirksame Dosis Kokain ist bei peripherer Applikation gleich der bei intravenöser etc.) führte die genannten Autoren zur Ansicht, die Respirationswirkung der quaternären Basen werde wie beim KRATSCHMER-HERING'schen Reflex durch *periphere* Erregung der Trigeminusendigungen in der Nase herbeigeführt.

Ist nun die Wirkung der Papaverinmethylate in gleicher Weise zu erklären? Hier mussten selbständige Versuchsreihen einsetzen.

Der erste Versuchstypus war folgender : vorerst ausreichend kräftige

(1) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 37, 1896.
(2) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. VII, 1900.

Kokainisierung, hinterher Darreichung der Methylate; war der Angriffspunkt der letzteren peripher, so musste ihre Giftwirkung abgeschwächt oder aufgehoben werden. Hier nur ein Auszug aus dem Protokoll.

Versuch 4.

Kaninchen, 1780 gr.

Tracheotomie, Atemvolumverzeichnung. Kymographionversuch. (Hierzu die Kurve.)

ZEIT	PULS in 5 Sek.	1/2 DRUCK in mm. Hg	RESPIRATIONS- ZAHL innerhalb 5 Sek.	RESPIRATIONS- VOLUM in mm.	BEMERKUNG
10 h. 5′	26	51	13	15	
10 h. 6′					0,008 gr. Kokain-hydroclor. intravenös innerhalb 23 Sek.
10 h. 6′ 28″	12	45	22	13	
10 h. 6′ 48-58″					0,018 gr. Papaveraldin-chlormethylat.
10 h. 7′ 7″	16	43			Respirationsstillstand.
10 h. 9′	2	14			
10 h. 12′					Tot.

Der Versuch lehrt, dass Kokainisierung keine Verlaufsänderung bedingt, dass nicht das Kokain die Basenwirkung aufhebt, vielmehr umgekehrt die deutlich *erregende Respirationswirkung des Kokains* durch das *Methylat aufgehoben wird*. Versuche mit Einträuflung von Kokain in die Nase und darauffolgender Methylatinjektion verliefen dem obigen Versuch analog.

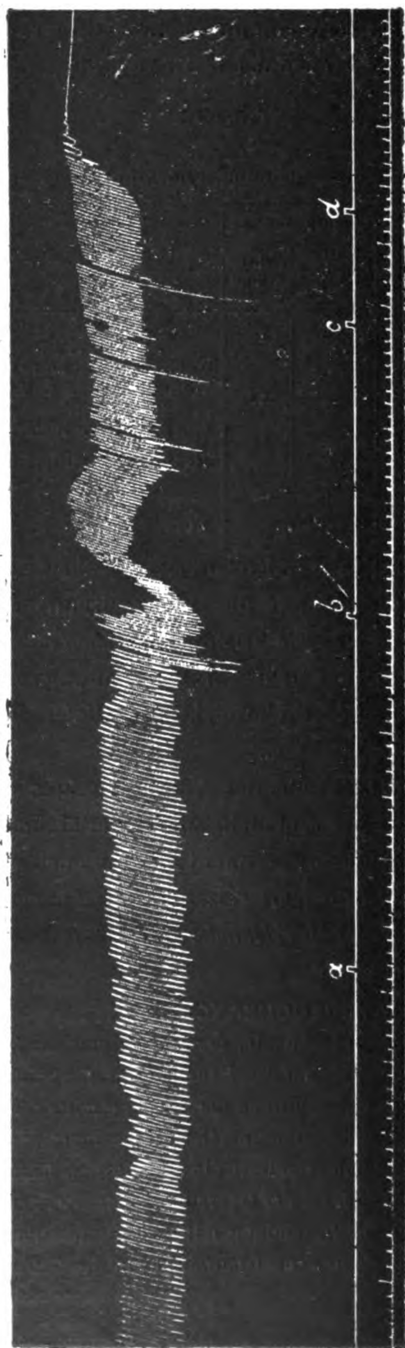
Nachdem mir Bestimmung des Angriffspunktes eines Giftes allein auf Grund antagonistischer Versuche nicht verlässlich genug erschien, stellte ich das entscheidende Experiment an, das auch von KRATSCHMER (1) zur Bestimmung der Wirkungsart reizender Gase ausgeführt worden ist : die *Durchneidung beider Rami ophtalmici* des Nervus trigeminus in der Schädelhöhle.

VERSUCHSANORDNUNG.

Nach Ausführung der Tracheotomie, der Herstellung der Karotisverbindung mit dem Kymographion wird das Tier auf den Bauch gelegt, die Schädelkapsel abgetragen, das Vorderhirn ausgelöffelt; nach Stillung der Blutung mittels Tamponade werden die Nervenäste des Trigeminus vor dem Ganglion Gasseri von innen nach aussen durchtrennt. Man tamponiert die Schadelhöhle, schliesst die Wunde und lässt das Kaninchen, *ohne mit ihm zu rühren*, in dieser Lage. Ist der Operationsshock überstanden, wird die Respiration wieder flott, so wird die Verbindung mit dem Respirationsschreiber hergestellt und durch die vorher präparierte Vena femoralis kann die Giftinjektion vorgenommen werden.

(1) *Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf* Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. W., Bd. 62, 1870.

Respirations-curve von Versuch 4.



a-b : **Injektion von 8 mgr. Cocainum hydrochloric.** *c-d* : **Injektion von 18 mgr. Papaveraldinchlormethylat.**

An derartig operierten Tieren verläuft nun die Methylatwirkung genau wie am normalen Tier. Bei kleinen Dosen Abflachung der Atmung, schwindende Atempausen, bei grösseren oder wiederholt kleineren dauernder Respirationsstillstand.

Der Schluss hieraus ist zwingend : Die expiratorischen Stillstände sind *zentral ausgelöst.*

Diese Erfahrung bestimmte mich einen homologen Versuch mit Tetramethylammonium zu machen.

Nachdem ich mich durch einen Vorversuch überzeugt hatte, dass die Respirationsphänomene nach dieser Substanz ganz genau so, wie sie von JODLBAUER beschrieben werden, ablaufen, injizierte ich die als wirksam befundenen Dosen nach doppelseitiger Trigeminusdurchschneidung. Der Verlauf der Vergiftung quoad Respiration blieb *unverändert* und somit muss auch hier *zentrale* Lähmung des Respirationszentrums, *nicht periphere* Erregung Ursache der Atemstörung sein. Ich hebe noch hervor, dass ich mich natürlich in jedem Versuch hinterher durch anatomische Untersuchung des Präparates von der tadellosen Durchschneidung beider Nervi überzeugt habe.

Atropinisierung und Chloralisierung hebt die Respirationswirkung der Methylate nicht auf.

Es hat TAPPEINER(1) (l c., p. 349) auch noch Chinolinchlormethylat untersucht und nur als gering wirksam befunden. Ich habe obigen Versuchen noch — wegen der Beziehung zum Papaverinkern — das Isochinolinchlormethylat und -chloräthylat angereiht. In Uebereinstimmung mit TAPPEINER sah ich — bei vorsichtig langsamer intravenöser Injektion — nur nach relativ grossen Dosen (0,1, 0,15 gr) Respirationsschädigung eintreten. Ein gleiches gilt von *Methylatropinbromat*(1) : Kleine Dosen sind bei intravenöser Injektion unschädlich, erst 0,006 gr. (bei einem 2 Kilo Kaninchen) alterierten die Atmung, und dies nur vorübergehend Auch *Apomorphinbrommethylat*(2) (1/2 %-ige Lösung) wirkt erst in Zentigrammen und nach schneller Injektion

Lässt man die Versuchstiere künstlich respirieren, so ist keine Spur einer Respirationswirkung bei irgend einer der von mir benützten quartenären Basen sichtbar.

Vorstehende Versuche gestatten auf die Frage — chemische Konsti tution und physiologische Wirkung — einschlägige Schlüsse :

---

(1) Präparat der Fabrik MERCK (Darmstadt).

(2) » » » J. D. RIEDEL (Berlin).

1) Die Annahme, dass quaternäre Basen gesetzmässig kurareartig wirken, lässt sich in dieser Allgemeinheit nicht aufrecht halten; den quaternären Papaverinderivaten fehlt jegliche Wirkung auf die Nervenendplatten bei von mir benützten Dosen. Dasselbe ist vom Nikotinmethylat(1) bekannt.

2) Mit der Umwandlung in quaternäre Basen wird den Papaverinderivaten die allgemeine, zentrale Nervenwirkung geraubt, statt dessen tritt eine dem Papaverinkern als solchem direkt nicht zukommende, aber in ihm latent steckende Nierenwirkung in den Vordergrund

3) Hydrierung des Moleküls, die in vielen anderen Fällen [EHRLICH(2)] Giftigkeits-*steigernd* wirkt, *schwächt* hier die Nervenwirkung bis zum Schwinden. (Fall vom Tetrahydropapaverin im Vergleich zum Papaverin).

4) Die meisten — viele, aber durchaus nicht alle — quaternären Basen sind bei intravenöser Injektion Respirationsgifte mit *zentralem* Angriffspunkt.

Ich schliese diesen Bericht mit Wiederholung eines vor Jahren von mir aufgestellten Satzes(3): Aussprüche über gesetzmässige Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der Konstitution erheischen grösste Vorsicht, ja sie verlieren durch stets vorhandene Ausnahmen an praktischer Verwendbarkeit; eine Sicherheit zur aprioristischen Angabe einer Substanzwirkung haben wir noch lange nicht erreicht: hier entscheidet allein der Tierversuch.

Prag, Oktober 1904.

(1) KUNKEL: Toxikologie, p. 520. Fussnote.

(2) EHRLICH: Festschrift f. Leyden, I, 647, 1902.

(3) DRASCHE: *Bibliothek der medizin. Wissenschaften.* Eingangsartikel d. Bandes Pharmakologie.